EXPOSÉ DES TITRES

ET DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Noël FIESSINGER



PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1929

TITRES

TITRES HOSPITALIERS

Externe des hôpitaux de Lyon (1er externe. Prix Saint-Olive) (1900).
Interne suppléant des hôpitaux de Lyon (1901).
Externe des hôpitaux de Paris (1903).
Interne des hôpitaux de Paris (1904).
Médaille d'argent de médecine (1908).
Médecin des hôpitaux (1920).
Médecin de l'hôpital de Bicêtre (1926).
Médecin de la Maison municipale de santé (1927).

TITRES UNIVERSITAIRES

Docteur en médecine (1908).
Chef de clinique thérapeutique (1912).
Professeur agrégé a la Faculté (1920).

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre de la Société de Biologie (1918).
Membre de la Société médicale des hôpitaux (1920).
Membre de la Société de Pathologie comparée (1915), de la Société Anatomique (1926), de la Société de Chimie biologique (1924).

RÉCOMPENSES

Lauréat de l'Assistance Publique. Médaille d'argent. 1908.
— de la Faculté de médecine. Médaille d'argent, thèse 1908.
Lauréat de l'Académie de médecine :

Prix Perron (1910). Travaux sur les ferments des leucocytes.
Prix Perron (1915). Travaux sur les ferments de défense du sérum.
Prix Baron Larrey (1917). Travaux sur la dysenterie de la Somme.
Prix Amussat (1918). Travaux du laboratoire de Montdidier.
Prix Saintour (1924). Travaux sur les ferments des leucocytes.

Lauréat de l'Académie des Sciences :

Prix Montyon. Médecine et chirurgie (1920) avec le Pr Delbet. Biologie de la plaie de guerre.

Prix Montyon. Médecine et chirurgie (1924). Ferments des leucocytes.

Prix Bellion (1928). L'exploration fonctionnelle du foie et insuffisance hépatique.

Citation très honorable (1912). La cellule hépatique des Mammifères.

Médaille de bronze du Ministère de la guerre (1922). Travaux sur les spirochétoses.

Citation à l'ordre du service de santé de la IIe armée (ordre 179).

« Médecin de haute valeur scientifique, dont les travaux sur les plaies de guerre font autorité. Alsacien, quoique réformé, s'est spontanément mis à la disposition du service de santé avant l'heure de la mobilisation, a toujours fait preuve du plus grand dévouement et de la plus haute conception du devoir professionnel, aussi bien à Montdidier pendant les bombardements de février-mars 1917 qui ont atteint son hôpital et où il a personnellement procédé au sauvetage des blessés, qu'au cours des missions bénévoles qu'il a accomplies avec succès (en particulier au 2e corps colonial) poursuivant jusqu'aux postes avancés et souvent dans des conditions périlleuses la lutte contre les maladies infectieuses. A toujours montré à l'armée les mêmes preuves de dévouement et d'esprit de sacrifice. »

Chevalier de la Légion d'honneur à titre militaire.

ENSEIGNEMENT

Hôpital Cochin : clinique et technique (1907-1908).

— Beaujon : clinique thérapeutique (1908-1910).

thérapeutique générale et clinique médicale (1910-1913).

— Saint-Antoine : clinique médicale du Pr Chauffard (1920-1925).

Maison municipale de santé (1926-1929).

Conférences de pathologie interne (1921-1926-1929).

Cours d'Actualités médicales (1924-1925).

Conférence à la Société de Pathologie générale à Utrecht (1926) demandée spécialement sur mes Travaux sur les ferments des leucocytes.

Conférences marocaines. Rabat et Casablanca (1923-1926).

COLLABORATION

Traité de Thérapeutique pratique, Pr Albert Robin. Maladie du cœur (avec H. Huchard).

Traité de Pathologie médicale et Thérapeutique appliquée. Pr Sergent.

Articles : CIRRHOSES ; LITHIASE BILIAIRE.

Traité de Médecine et de Thérapeutique. Pr Carnot.

Articles : INFECTIONS A PNEUMOBACILLES.
INFECTIONS A ENTÉROCOQUES.
INFECTIONS A TÉTRAGÈNES.
INFECTIONS A PROTEUS.
INFECTIONS A COCCOBACILLES DE PFEIFFER.
LES LEUCÉMIES.

Journal des Praticiens : collaboration régulière.

OUVRAGES ORIGINAUX

A. **La Cellule hépatique chez les mammifères et chez l'homme**, 367 pages. Masson, 1911.

D. **Diagnostics biologiques.** Maloine, troisième édition (avec R. Olivier et M. Herbain), 1928. Traduit en espagnol, 1923.

C. **Les ictères toxiques.** 172 pages. Maloine, 1913.

B. **Diagnostic et traitement des maladies du foie et des voies biliaires.** Deuxième édition (avec le Dr Castaigne), 1912.

E. **Biologie de la Plaie de guerre** (avec le Pr Delbet), 460 pages, 1918.

F. **Ferments des Leucocytes.** Préface du Pr Chauffard, 233 pages. Masson, 1923.

G. **L'exploration fonctionnelle du foie et l'insuffisance hépatique** (avec Henry Walter), 327 pages. Masson, 1925.

THÈSES INSPIRÉES

PEIGNEY. Syndrome hématologique de la colique de plomb (1909).

LAURENCE Applications thérapeutiques de la protéase (1909).

LAURENT LOUIS. Processus d'hémolyse et cirrhoses pygmentaires (1914).

Roudowska (L.). Étude des ferments leucocytaires. Les oxydases et les protéases leucocytaires chez l'homme (1914).

Poisvert (E.). Le syndrome hémorragique tardif de la fièvre typhoïde (1915).

Simon. Les complications cardiaques de la scarlatine (1918).

Montaz (R.). Fermeture primitive immédiate des plaies de guerre. Lyon (1919).

Barrieu. Les infections aérobies sporulées des plaies de guerre (1919).

Foin. Peroxydases leucocytaires. Indice hématimétrique de peroxydases (1919).

Bonnamour. Injections intraveineuses de digitaline cristallisée (1919).

Castille (L.). Le scorbut de l'adulte (1920).

Bigot (H.). Les œdèmes par carence alimentaire (1920).

Broussolle (J.). La leucémie aiguë (1921).

Chevallier (A.). Influence du traumatisme à distance sur les inlections latentes de l'appareil pleuro-pulmonaire (1921).

Du Fayet de la Tour. De l'anergie tuberculinique des hépatiques (1921).

Jalenques (J.). Gangrène humide diabétique et sérothérapie anti-gangréneuse (1922).

Bidegaray (M.). Chloroses frustes (1923).

Walter (H.). Rythme fonctionnel du foie (1924).

Baudoin (J.). Algies dites rhumatismales (1924).

Gaumont. Intoxication par les moules comestibles (1926).

Hirscherg (A.). Les rapports azoturiques et leur valeur dans l'exploration de la fonction uréogénique du foie (1926).

Goupille (P.). Les pansements à la lumière sous cellophane dans les plaies torpides (1926).

Cazès (E.). Les ictères dans les kystes hydatiques du foie (1926).

Willemin (J.). Exploration fonctionnelle du foie par le rose bengale (1927).

Martin (H.). Traitement des ascites cirrhotiques par le cyanure de mercure (1927).

Schiever (L.). Les extraits loucocytaires dans le traitement des maladies infectieuses aiguës (1928).

Baillot (P.). L'ictère catarrhal prolongé (1928).

INTRODUCTION

Orienté dès les premières années de mon internat vers les recherches de laboratoire par mon maître, le Pr Auguste Pettit de l'Institut Pasteur, à cette époque chef de laboratoire d'anatomie comparée au Muséum, j'ai continué à consacrer aux problèmes généraux une grande partie de mon activité. La pathologie générale ne consiste pas seulement dans la généralisation des faits d'observation courante, elle nécessite une analyse des phénomènes à l'aide de techniques éprouvées et c'est seulement l'assise technique qui permet de construire l'édifice des conceptions générales. Assise aussi vaste et aussi étendue que sont nombreux et variables les problèmes posés par la pathologie. Et c'est de cette façon qu'au cours de mon évolution, j'ai fait successivement, à côté de la médecine, de l'histologie comparée, de la médecine expérimentale, de la micro-chimie, puis de la chimie pathologique.

Dans une première étape, j'ai cherché à établir la fragilité cellulaire du parenchyme hépatique à l'égard des intoxications et des infections. Cette fragilité cellulaire étudiée avec les techniques modernes me conduisit à faire de l'histologie comparée et c'est ainsi qu'en quelques années de collaboration avec le Pr Regaud je rédigeais le fascicule de la Cellule hépatique chez les Mammifères. Mais entretemps, en poussant mes études cytologiques, je voyais lentement s'établir des cirrhoses et je pouvais bientôt affirmer la nature cicatricielle des scléroses hépatiques. Mes travaux, confirmés par de nombreux expérimentateurs, démontrèrent en quelque sorte l'unicité des processus de cirrhoses en signalant l'atteinte constante et primitive de l'élément noble. Je suis souvent revenu sur ces constatations avec les toxiques les plus variés.

Sous la direction du Pr Chauffard, m'attachant aux ictères hémolytiques, je découvrais avec lui les hématies granuleuses, stigmate sanguin si important de cette maladie. Par des expériences variées, nous démontrâmes que ces hématies granuleuses traduisent une rénovation médullaire, hâtive et imparfaite. Les travaux récents de l'école de Minot confirment entièrement nos constatations.

A la fin de mon internat, chef de laboratoire du Pr Albert Robin, je commençais mes recherches sur les ferments des leucocytes en précisant les techniques des protéases, en découvrant les peroxydases par une technique simple qui fut ultérieurement perfectionnée par Graham, en appliquant aux lipases des techniques plus précises que celles jusqu'alors employées. Je montrais le rôle de ces ferments en pathologie générale et mon livre sur les ferments des leucocytes résume les conceptions qu'autorisent ces notions nouvelles. L'étude des lipases me conduisit à l'analyse du rôle des ferments dans la lutte antituberculeuse. La lipase leucocytaire sensibilise le bacille en lui faisant perdre sa morphologie acido-résistante.

Pendant plusieurs années avant guerre mon travail de recherche associa l'histologie fine à la médecine expérimentale et soit pour le myocarde, soit pour le foie, je démontrais la fragilité de certaines conceptions classiques pour l'interprétation des ictères, des cirrhoses, des canalicules biliaires, des myocardites.

Durant la guerre, attaché à des ambulances chirurgicales, je passais cinquante-quatre mois aux armées. C'est de cette époque que date ma collaboration chirurgicale. Vivant en communion intime avec les chirurgiens, j'ai cherché à apporter à l'étude des plaies une attention soutenue et persévérante, assise sur des techniques bactériologiques et histologiques aussi parfaites que le permettaient les circonstances difficiles où je travaillais. Je démontrais cependant la notion précoce de l'attrition musculaire et de l'infection anaérobie, la constante collaboration du terrain mortifié et du microbe pour engendrer la gangrène. Dès le début de 1916, je réagissais contre l'insuffisance de la seule antisepsie et en luttant contre les idées d'A. Carrel, je concluais à la nécessité dominante de l'acte chirurgical : enlever le terrain attrit d'abord. L'énergique insistance que j'apportais à défendre ma cause fut un peu dans l'orientation de la chirurgie de guerre.

Le Pr Delbet, dont les idées convergeaient vers les mêmes conclusions, me fit à cette époque l'honneur de me demander de rédiger avec lui la Biologie de la plaie de guerre. Ce furent des heures bien précieuses de collaboration médico-chirurgicale.

De retour de la guerre, je dus abandonner la chirurgie et je commençais lentement la mise au point de mes techniques d'exploration fonctionnelle du foie. J'ai cherché à établir pour chaque fonction une technique simple, aussi irréprochable que possible : coefficient ammoniacal corrigé des urines, indice de désamination sanguine, épreuve du rose bengale. Cette dernière étude me conduisit à des longues études expérimentales sur l'animal et sur l'homme. J'ai cherché à apporter de la précision dans l'observation scientifique du malade, en évitant autant que possible les causes d'erreur. Certes, cet édifice de plusieurs années de travail n'est pas inébranlable, les retouches sont chaque jour nécessaires. J'ai en tout cas montré de quelle façon la physiopathologie humaine peut se séparer de certaines données

expérimentales en établissant la possibilité des asynergies et des asynchronismes fonctionnels.

Telle fut l'orientation de mes recherches. On peut les résumer facilement : soit histologiquement, soit chimiquement, je me suis attaché à l'étude du dynamisme cellulaire et, de toutes les façons depuis les cirrhoses jusqu'aux plaies de guerre, j'ai toujours cherché à saisir non la lésion isolée, non l'altération fonctionnelle seule, mais leurs groupements, leurs évolutions, leurs vies.

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1904-1905

1. **Diagnostic de la méningite aiguë non tuberculeuse** (avec M. Brühl). *Journal des Praticiens*, 8 octobre 1904.
2. **Un cas de pneumococcie généralisée sans pneumonie initiale terminée par la mort** (avec M. Brühl). *Journal des Praticiens*, 11 février 1905.
3. **La ponction lombaire curative.** *Journal des Praticiens*, 29 septembre 1905.
4. **Le syndrome myoclonique** (avec M. Huchard). *Revue de medecine*, octobre 1905.
5. **Perforation de la grande valve mitrale.** *Société anatomique*, 3 novembre 1905.

1906

6. **Ostéomyélite sacro-lombaire à diplocoques en grains de café.** *Archives générales de médecine*, mars 1906.
7. **Un cas de myocardite érysipélateuse.** *Journal des Praticiens*, 9 juin 1906.
8. **Rétention chlorurée dans la néphrite interstitielle avec ou sans œdèmes. Ses rapports avec la tension artérielle et la cachexie artérielle** (avec M. Bergouignan). *Société médicale des hôpitaux*, 27 avril 1906.
9. **Action précoce du chloroforme sur le foie.** *Société de Biologie*, 19 mai 1906.
10. **Ictère franc avec décoloration des matières au cours des cirrhoses biveineuses du foie.** *Archives générales de médecine*, 24 juillet 1906.
11. **Valeur diurétique de la ponction pleurale chez les cardiaques et les rénaux** (avec M. Huchard). *Journal des Praticiens*, 8 septembre 1906.
12. **Le myocarde des tuberculeux en dehors de la tuberculose du myocarde.** *Archives de médecine expérimentale*, novembre 1906.
13. **A propos des typhobacilloses.** *Journal des Praticiens*, 15 décembre 1906.

1907

14. **Intoxication mortelle par l'huile grise** (avec M. Œttinger). *Société médicale des hôpitaux*, 8 février 1907.
15. **Lésions rénales, hépatiques et intestinales au cours de l'intoxication mercurielle massive.** *Société de Biologie*, 9 février 1907.
16. **Cyanose congénitale avec polyglobulie vraie sans malformation cardiaque et sans splénomégalie** (avec M. Ambard). *Archives de médecine expérimentale*, mars 1907.
17. **Action des hémolysines sur le parenchyme hépatique. Lésions précoces, lésions tardives, cirrhoses cicatricielles.** *Société de Biologie*, 20 avril 1907.
18. **Lésions rénales et hépatiques au cours de l'intoxication mercurielle.** *Journal de Physiologie et Pathologie générales*, 15 mai 1907.

19. **Des formes typhoïdes de certaines septicémies diplococciques** (avec M. Œttinger). *Archives de médecine expérimentale*, juillet 1907.
20. **La syphilis du cœur** (avec M. Huchard). *Journal des Praticiens*, 21 septembre 1907.
21. **La syphilis gommeuse du cœur** (avec M. Huchard). *Revue de médecine*, 10 oct. 1907.
22. **Sur quelques propriétés du sérum d'un charbonneux convalescent. Présence d'ambocepteur spécifique, index opsonique, action immunisante pour le lapin** (avec M. le Pr Guillain et Boidin). *Société de Biologie*, 12 octobre 1907.
23. **Propriétés des humeurs d'un lapin immunisé avec le sérum d'un malade guéri de charbon** (avec M. le Pr Guillain et Boidin). *Société de Biologie*, 19 octobre 1907.
24. **Ictère congénital par hémolyse et lésions globulaires** (avec M. le Pr Chauffard). *Société médicale des hôpitaux*, 8 novembre 1907.
25. **Recherches expérimentales sur les rapports entre l'hémolyse et les hématies granuleuses** (avec M. le Pr Chauffard). *Société médicale des hôpitaux*, 29 novembre 1907.
26. **Hétéro-hépato-toxines.** *Société de Biologie*, 30 novembre 1907.
27. **Nouvelles recherches sur la genèse des hématies granuleuses** (avec M. le Pr Chauffard). *Société de Biologie*, 14 novembre 1907.
28. **De la maladie de Banti à propos de deux cas de splénomégalie primitive avec endophlébite portale** (avec M. Œttinger). *Revue de Médecine*, 18 décembre 1907.

1908

29. **Genèse de l'éosinophilie dans la maladie hydatique. Examen histologique de la paroi kystique** (avec M. Boidin). *Société médicale des Hôpitaux*, 3 janvier 1908.
30. **Les altérations précoces de la cellule hépatique au cours de certaines intoxications et infections expérimentales.** *Journal de Physiologie et Pathologie générales*, janvier 1908.
31. **Histogénèse du processus de cirrhose toxique du foie.**
    1° **Technique des intoxications chroniques cirrhogènes.** *Société de Biologie*, 4 avril 1908.
    2° **Cirrhoses chloroformiques.** *Société de Biologie*, 11 avril 1908.
32. **Les lésions cellulaires dans les cirrhose hiveineuses du foie.** *Archives de médecine expérimentale*, mai 1908.
33. **La lésion parenchymateuse et les processus de la cirrhose du foie.** *Semaine médicale*, 1er juillet 1908.
34. **La réaction de Bordet-Gengou dans ses rapports sur l'immunité naturelle contre le charbon. Influence des propriétés physico-chimiques des sérums** (avec M. Boidin). *Société de Biologie* 4 juillet 1908.
35. **Les hématies granuleuses dans l'ictère de l'adulte** (avec M. Abrami). *Congrès pour l'avancement des Sciences.* Clermont-Ferrand, août 1908.
36. **Les cirrhoses toxiques après injections d'hémolysines et de cytotoxines hépatiques.** *Congrès pour l'avancement des Sciences.* Clermont-Ferrand, août 1908.
37. **Des anticorps hépatiques.**
    1° **Chez les animaux préparés à l'aide des nucléoprotéides du foie** (premier mémoire).
    2° **Chez les sujets atteints de lésions hépatiques en évolution** (deuxième mémoire). *Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, juillet 1908

38. **Des pyarthroses blennorragiques bénignes.** *Journal des Praticiens*, 3 octobre 1908.
39. **Histogenèse des processus de cirrhose hépatique. Lésion parenchymateuse et cirrhose. Étude d'histologie expérimentale et pathologique.** *Thèse inaugurale* pour le Doctorat en médecine, 4 novembre 1908.

1909

40. **Les hématies à granulations. Procédés de coloration. Valeur séméiologique** (avec M. P. Abrami). *Revue de Médecine*, 10 janvier 1909.
41. **A propos d'un cas de leucémie aiguë myélogène à forme hémorragique.** (avec M. P.-L. Marie). *Société médicale des hôpitaux*, 16 janvier 1909, et *Tribune médicale*, 17 janvier 1909.
42. **Utilisation du tannage bichromaté pour la recherche du glycogène hépatique.** *Société de Biologie*, 30 janvier 1909.
43. **Les myosites gonococciques. Étude clinique et expérimentale** (avec M. le Pr Chauffard). *Archives de médecine expérimentale*, janvier 1909.
44. **Deux cas de kératose blennorragique. Reproduction expérimentale** (avec M. le Pr Chauffard). *Société française de dermatologie et de syphiligraphie*, 19 mars 1909.
45. **Contribution à l'étude des dégénérescences de la cellule hépatique au cours de certaines intoxications brutales chez les Batraciens.** *Société de Biologie*, s. des 6 mars 1909, 13 mars 1909, 27 mars 1909.
46. **Les ferments digestifs des leucocytes dans les exsudats des séreuses. Le zymo-diagnostic** (avec P.-L. Marie). *Société médicale des hôpitaux*, 28 mai 1909.
47. **Le ferment protéolytique des leucocytes dans les exsudats** (avec P.-L. Marie). *Société de Biologie*, 28 mai 1909.
48. **Le zymo-diagnostic** (avec P.-L. Marie). *Journal des Praticiens*, 5 juin 1909.
49. **Le ferment protéolytique des leucocytes dans les méningites aiguës à méningocoques** (avec P.-L. Marie). *Société de Biologie*, 5. juin 1909.
50. **La lipase des leucocytes dans les organes hématopoïétiques** (avec P.-L. Marie). *Société de Biologie*, 10 juillet 1909.
51. **La lipase des leucocytes dans les exsudats** (avec P.-L. Marie). *Société de Biologie*, 17 juillet 1909.
52. **Des altérations des globules rouges au cours de la colique de plomb** (avec A. Peigney). *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, août 1909.
53. **Le ferment protéolytique des leucocytes. Technique. Applications à la pathologie générale**, premier mémoire (avec P.-L. Marie). *Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, juillet 1909.
54. **Anticorps et réaction de Bordet et Gengou.** *Journal des Praticiens*, 28 août 1909.
55. **La kératose blennorragique.** *Journal des Praticiens*, 25 septembre 1909.
56. **Le ferment protéolytique des leucocytes. Applications à la pathologie générale**, deuxième mémoire (avec P.-L. Marie). *Journal de Physiologie et de Pathologie generales*, 15 septembre 1909.
57. **Comment guérit un abcès froid?** (avec A. Coyon et J. Laurence). *Journal des Praticiens*, 2 octobre 1909.
58. **Infection secondaire à staphylocoque doré dans un pyopneumothorax tuberculeux. Étude des réactions digestives des leucocytes** (avec A. Coyon). *Presse médicale*, 16 octobre 1909.

59. **La protéase et la lipase des leucocytes. Propriétés et applications à la pathologie générale** (avec P.-L. Marie). *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, octobre 1909.
60. **Traitement des suppurations aiguës par l'antiferment protéolytique** (avec J. Laurence). *Journal des Praticiens*, 27 novembre 1909.
61. **Rôle de la lipase dans la défense antibacillaire.** *Société d'études scientifiques sur la tuberculose.* Séance du 9 décembre 1909. *Bulletin*, décembre 1909.
62. **A propos des lésions expérimentales des cellules du foie.** *Société de Biologie*, 18 décembre 1909.

1910

63. **Altérations des canalicules biliaires intercellulaires** (avec L. Lyon-Caen). *Société de Biologie*, 22 janvier 1910.
64. **Des canalicules biliaires intercellulaires en histologie pathologique. Essai d'interprétation de certains ictères d'origine hépatique** *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, janvier 1910.
65. **Étude biologique d'un cas de ladrerie chez l'homme** (avec le Pr Albert Robin). *Société de Biologie*, 12 mars 1910.
66. **Les modifications et altérations du chondriome chez les Mammifères** (avec L. Lyon-Caen). *Société de Biologie*, 12 mars 1910.
67. **Contribution à l'étude de la crise pneumonique. Du rôle des ferments leucocytaires dans la résolution de l'exsudat pneumonique** (avec Paul Baufle). *Revue de Médecine*, 10 avril 1910.
68. **Des anémies et des processus leucolytiques survenant daus les leucémies au cours du traitement radiothérapique** (avec MM. Œttinger et Sauphar). *Archives des maladies du cœur et du sang*, mai 1910.
69. **Les ferments digestifs des leucocytes. Le zymo-diagnostic. Applications à la Physiologie, à la Pathologie générale, au diagnostic clinique et à la Thérapeutique moderne** (avec P.-L. Marie). Volume de 180 pages. Maloine, 1910 (récompensé par *l'Académie de Médecine*). Prix Perron 1910.
70. **L'antiferment protéolytique.** *Archives des maladies du cœur et du song*, août 1910.
71. **Rôle de la lipase dans la défense antibacillaire.** *Revue de la tuberculose*, juin 1910.
72. **Le pronostic de la tuberculose pulmonaire.** *Journal des Praticiens*, 2 juillet 1910.
73. **L'anaphylaxie du nourrisson pour le lait de vache.** *Journal des Proticiens*, 16 juillet 1910.
74. **Le « 606 » d'Ehrlich et Hata.** *Journal des Praticiens*, 10 septembre 1910.
75. **La myocardite homogène** (avec Mlle Roudowska). *Société de Biologie*, 29 oct. 1910.
76. **Classification pathogénique et clinique des ictères.** *Journal des Praticiens*, 29 octobre et 4 novembre 1910.
77. **Étude du pouvoir catalytique du sang chez les tuberculeux et les cancéreux** (avec le Pr Albert Robin). *Société de Biologie*, 29 novembre 1910.
78. **Le syndrome hémorragique tardif dans la fièvre typhoïde** (avec le Pr Albert Robin et Mathieu-Pierre Weill). *Société médicale des hôpitaux*, 9 décembre 1910.
79. **Le rôle de la cellule hépatique dans la détermination des ictères expérimentaux** (avec Lyon-Caen). *Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, n° 6. novembre 1910.

1911

80. **Dégénérescence homogène de la fibre cardiaque** (2 planches) (avec Mlle L. Roudowska). *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, janvier 1911, n° 1.
81. **Kératose blennorragique des mains** (avec le Pr Albert Robin). *Société médicale des hôpitaux*, 17 janvier 1911.
82. **Keratosis blennorrhagica** (avec le Pr A. Chauffard). *Ikonographia dermatologica*, Fasc. V, 1911.
83. **Fracture du crâne et inondation méningée.** *Journal des Praticiens*, 1er avril 1911.
84. **Ictère hémolytique acquis avec fragilité globulaire au cours d'une cirrhose biveineuse** (avec le Pr Albert Robin). *Société médicale des hôpitaux*, 12 mai 1911.
85. **Syndrome d'insuffisance diastémato-spermatique acquise avec atrophie thyroïdienne** (avec Sourdel). *Société médicale des hôpitaux*, 23 juin 1911.
86. **L'insuffisance diastémato-spermatique de l'adulte.** *Journal des Praticiens*, 14 octobre 1911.
87. **La ponction lombaire curative à la portée du praticien.** *Journal des Praticiens*, 15, 29 juillet et 11 août 1911.
88. **Les petites saignées répétées.** *Journal des Praticiens*, 26 août 1911.
89. **Le traitement du stade amphibole de la fièvre typhoïde par la méthode de Chauffard.** *Journal des Praticiens*, 30 septembre 1911.
90. **Rapport de l'hémolyse et des hématies granuleuses.** *Congrès français de médecine*, Lyon, octobre 1911.
91. **Nouvelles techniques de coloration des hématies granuleuses** (avec Mlle Roudowska). *Congrès français de médecine*, Lyon, octobre 1911.
92. **Uréogénie extrahépatique au cours des ictères par hémolyse** (avec le Pr Albert Robin). *Congrès français de médecine*, Lyon, octobre 1911.
93. **Pachyméningite cervicale d'origine syphilitique.** *Paris médical*, 14 octobre 1911.
94. **La cellule hépatique particulièrement chez les Mammifères et chez l'Homme** (88 figures, 367 pages). *Revue générale d'histologie*, novembre 1911. Citation très honorable de l'Institut, 1912.
95. **Le traitement de la tuberculose pulmonaire par les tuberculines.** *Journal des Praticiens*, 23-30 décembre 1911.
96. **La réaction oxydante des leucocytes** (avec Mlle Roudowska), *Société de Biologie*, 23 décembre 1911.

1912

97. **Contribution à l'étude des bandes intercalaires et de la dissociation segmentaire de la fibre cardiaque chez l'homme** (avec Mlle Roudowska). *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, T. XXIV, février 1912.
98. **Endocardite ulcéro-végétante à pneumocoques de l'orifice aortique et de l' « undefended space » lésions du faisceau de His, mort rapide** (avec Mlle Roudowska). *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, n° 2, février 1912.
99. **Diététique cardiaque.** *Journal des Praticiens*, 1912.
100. **État méningé et ictère infectieux** (avec Sourdel). *Société médicale des hôpitaux*, 22 mars 1912.

101. **Diagnostic de la pleurésie interlobaire.** *Journal des praticiens*, 12 avril 1912.
102. **Traitement de l'anémie pernicieuse.** *Journal des Praticiens*, 8 juin 1912.
103. **Réaction microchimique des leucocytes à la benzidine** (avec Mlle Roudowska). *Société de Biologie*, 6 juillet 1912.
104. **Feuillets de laboratoire du Praticien** (Préface du Pr Albert Robin). *Première série*, 109 pages, 1912.
105. **Du choix de l'endroit à ponctionner dans la paracentèse du péricarde.** *Journal des Praticiens*, 20 juillet 1912.
106. **Action des ferments métalliques sur les variations quantitatives des globules blancs et sur les leucocytolysines du sang** (avec J.-J. Manoukhine et G.-A. Krolunitzky). *Revue de médecine*, 10 juillet 1912.
107. **Les réactions de diagnostic avec la tuberculine.** *Journal des Praticiens*, 7 septembre 1912.
108. **Traitement des crises gastriques nerveuses.** *Journal des Praticiens*, 14 septembre 1912.
109. **Syndrome hémorragique précoce et tardif de la fièvre typhoïde** (avec le Pr Albert Robin et Mathieu-Pierre Weill). *Revue de Médecine*, 10 septembre 1912.
110. **La réaction microchimique des oxydases dans les tissus humains** (avec L. Roudowska). *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, septembre 1912.
111. **Les états anaphylactiques en clinique.** *Journal des Praticiens*, 26 octobre 1912.
112. **Traitement des états hémorragiques.** *Journal des Praticiens*, 2 novembre 1912.
113. **La forme anémique de la granulie** (avec R. Moreau). *Société médicale des hôpitaux*, 8 novembre 1912.
114. **La cellulose dans le régime des petits hépatiques.** *Journal des Praticiens*, 14 décembre 1912.
115. **Péricardite gonococcique à épanchement. Ponction au point de Marfan. Traitement par les ferments métalliques (argent électrique) et les vaccins de Wright. Guérison** (avec le Pr Albert Robin). *Société médicale des hôpitaux*, 20 décembre 1912.

1913

116. **Les ictères après l'anesthésie par le chloroforme et l'éther.** *Journal des Praticiens*, 25 janvier 1913.
117. **La kératose blennorragique. Étude clinique et pathogénique.** *Paris médical*, 8 mars 1913.
118. **Les ictères toxiques et leur traitement.** Maloine. Volume de 172 pages.
119. **La protéase et la lipase des leucocytes. Le zymo-diagnostic. Traité du sang. I.** — J.-B. Baillière.
120. **Le traitement médicamenteux des cirrhoses alcooliques.** *Journal des Praticiens*, 2 août 1913.
121. **Leucémie myéloïde chronique.** *Journal des Praticiens*, 13 septembre 1913.
122. **Forme anémique de la granulie.** *Archives des maladies du cœur*, septembre 1913.
123. **Pouls lent permanent.** *Bulletin médical*, 30 août 1913.
124. **Endocardite urémique** (avec Mlle Roudowska). *Journal des Praticiens*, 4 octobre 1913.

125. **Les applications externes dans les affections hépatiquee.** *Journal des Praticiens*, 18 octobre 1913.
126. **Existence d'un ferment de défense d'Abderhalden dans le sérum d'un ictère grave** (avec Broussolle). *Société médicale des hôpitaux*, 7 novembre 1913.
127. **Évolution comparée de la tension artérielle et de la constante d'Ambard au cours de la néphro-eclérose** (avec Ch. Fiessinger). *Société de Biologie*, 8 novembre 1913.
128. **Dissemblance anatomo-pathologique de la cirrhose biliaire de l'homme et de la cirrhose expérimentale** (avec Mlle Rounowska). *Société de Biologie*, 29 septembre et 6 décembre 1913.
129. **Hépatite ictérigène polycholique d'origine alcoolique** (avec Mlle Roudowska). *Paris médical*, 20 décembre.
130. **La vaccinothérapie antityphique curative.** *Journal des Praticiens*, 27 décembre 1913.
131. **Les petites injections intra-veineuses.** *Journal des Praticiens*, 13 décembre 1913.

1914

132. **Le ferment de défense contre le foie dane les maladiee hépatiquee** (avec le Pr Albert Robin et J. Broussolle). *Société médicale des hôpitaux*, 16 janvier 1914.
133. **La cirrhose biliaire expérimentale. Étude de pathogénie et d'histogenèse générales** (avec Mlle Roudowska). *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, n° 1, janvier 1914.
134. **Étude de la protéaee leucocytaire avec la technique de la dialyee** (avec Mlle L. Rounowska). *Société de Biologie*, 4 avril 1914.
135. **Les ferments de défense en pathologie humaine.** *Journal des Praticiens*, 11 et 17 avril 1914.
136. **Le réflexe oculo-cardiaque.** *Journal des Praticiens*, 18 mai 1914.
137. **La réaction d'Abderhalden dans le diagnoetic des cancers, plus epécialement des cancers de l'appareil digestif** (avec W. Œttinger et P.-L. Marie). *Société médicale des hôpitaux*, 23 mai 1914.
138. **Diagnostic clinique et traitement d'un ictère chronique.** *Journal des Praticiens*, 4, 11, 18 juillet 1914.
139. **Contribution à l'étude du diabète bronzé** (avec Louis Laurent). *Annales de médecine*, n° 2, août 1914.

1915

140. **Choc émotionnel par explosion d'obus de gros calibre.** *Journal des Praticiens*, 13 février 1915.
141. **La cicatrisation et le traitement des plaiee atones en chirurgie de guerre** (avec Henri Vignes). *Journal des Praticiens*, 27 mars 1915.
142. **Les contre-indicatione de la vaccination antityphique.** *Journal des Praticiens*, 5 juin 1915.
143. **Erythème polymorphe à début méningé** (avec M. François). *Journal des Praticiens*, 12 juin 1915.
144. **Granulie apyrétique à forme méningée.** *Réunion médico-chirurgicale de la VIe armée*, Villers-Cotterets, 19 juillet 1913, et *Journal des Praticiens*, 11 septembre 1915.

145. **Méningite cérébro-spinale à rechutes avec évolution polymorphe.** *Réunion médico-chirurgicale de la VIe armée*, Villers-Cotterets, 19 juillet 1915 (avec M. François).
146. **Le typhus exanthématique et son traitement.** *Journal des Praticiens*, 24 juillet 1915.
147. **États méningés.** *Réunion médico-chirurgicale de la VIe armée*. Attichy, 13 août 1915 (avec M. François).
148. **A propos de méningites cérébro-spinales soignées par la sérothérapie ayant donné 93 0/0 de guérison.** *Réunion médico-chirurgicale de la VIe armée*, Compiègne, 1er septembre 1915 (avec M. François).
149. **A propos de méningites suppurées en apparence abactériennes.** *Réunion médico-chirurgicale de la VIe armée*, 8 août 1915, et *Journal des Praticiens*, 4 septembre 1915 (avec M. François).
150. **Action d'arrêt du casque d'infanterie.** *Réunion médico-chirurgicale de la VIe armée*. Attichy, 24 septembre 1915.
151. **Signes et traitement des blessures des nerfs par projectiles de guerre d'après quelques travaux récents** (avec Henri Vignes). *Journal des Praticiens*, 2 et 9 octobre 1915.
152. **Méningites ourliennes.** *Réunion médico-chirurgicale de la VIe armée*, Villers-Cotterets, 25 octobre 1915.
153. **Action des antiseptiques sur les leucocytes polynucléaires du pus.** *Réunion médico-chirurgicale de la VIe armée*, Compiègne, 3 novembre 1915 (avec Tareouriech et Pierre Moiroud).
154. **Traitement du tétanos d'après les travaux récents.** *Journal des Praticiens*, 6 novembre 1915.
155. **Nouvelles recherches sur la protéase leucocytaire. Ses rapports avec les « Abwehrfermente » d'Abderhalden.** *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, n° 5, octobre 1915.
156. **La pyo-cyto-hémolyse par les hypochlorites alcalins** (avec Ch. O. Guillaumin et G. Vienne). *Réunion médico-chirurgicale de la VIe armée*, Compiègne, 15 décembre 1915.

1916

157. **Étude biologique de deux plaies gangréneuses traitées par la méthode de Carrel-Dakin.** *Réunion médico-chirurgicale de la VIe armée*, Compiègne, 25 janvier 1916 (avec Moiroud) et *Paris médical*, 16 septembre 1916.
158. **Ce que nous avons vu au centre de Compiègne** (avec Louart). *Journal des Praticiens*, 8 et 15 janvier 1916.
159. **Notions récentes sur les injections intra-veineuses des colloïdaux artificiels.** *Journal des Praticiens*, 19 février 1916.
160. **Étude du pus en chirurgie de guerre par la méthode de la pyoculture du Pr Pierre Delbet.** *Réunion médico-chirurgicale de la VIe armée*, Compiègne, 8 mars 1916, et *Société de Pathologie comparée*, Paris, le 14 mars 1916 (avec H. Vignes, P. Moiroud et André Nimier).
161. **Septicémie à anaérobies, ictère pléiochromique et surrénalite hémorragique, au cours d'un phlegmon gangréneux de la cuisse.** *Société médicale des hôpitaux*, 31 mars 1916, et *Réunion médico-chirurgicale de la Xe armée*, Compiègne, 2 mai 1916 (avec Henri Vignes).

162. **Action des antiseptiques. et plus spécialement des hypochlorites alcalins sur les leucocytes du pus et les albumines constituées des plaies de guerre** (avec Pierre Moiroud, Ch.-O Guillaumin et G. Vienne). *Annales de Médecine*, mars-avril 1916.

163. **Accidents sériques tardifs chez un diphtérique.** *Réunion médico-chirurgicale de la VIe armée.* Amiens, 28 avril 1916 (avec Edgar Leroy).

164. **Méningites à méningocoques. Évolution ventriculaire isolée, Trépano ponction. Broncho-pneumonie. Mort** (avec Edgar Leroy). *Réunion médico-chirurgicale de la VIe armée*, Amiens, 28 avril 1916.

165. **Diagnostic et traitement des splénomégalies chroniques.** *Journal des Praticiens*, 15 avril, 6 et 20 mai 1916.

166. **La pratique de la chirurgie de guerre aux armées. L'évolution anatomique et bactériologique des plaies de guerre au niveau des parties molles.** *Conférence faite à Compiègne*, 6 janvier 1916.

167. **La plaie de guerre dans les dix premières heures et les dix premiers jours.** *Réunion médico-chirurgicale de la VIe armée.* Amiens, 23 juin 1916.

168. **Contribution à l'étude des exsudats de la plaie de guerre** (avec René Montaz). — I. Les premières heures. — II. La période de détersion (10e heure, 10e jour). — III. La suppuration et la pyoculture (avec Rokeach). *Société de Biologie*, 9 juin 1916).

169. **Un nouveau signe par changement d'attitude dans le pyopneumothorax enkysté : l'amphorisme vertical** (avec Ch. Hoffmann). *Journal des Praticiens*, 16 août 1916.

170. **Diagnostic et traitement des grosses vésicules biliaires.** *Journal des Praticiens*, 30 septembre et 7 octobre 1916.

171. **Importance du terrain dans le déterminisme des grands accidents infectieux par les anaérobies** (avec Gaudier et René Montaz). *Société de Biologie*, 21 octobre 1916.

172. **Évolution aiguë cachectisante d'un abcès du foie au cours d'une dysenterie amibienne autochtone.** *Revue de Pathologie comparée*, octobre 1916 (avec E. Leroy).

173. **La défense leucocytaire dans la plaie de guerre.** *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, octobre 1916.

174. **L'éosinophilie comme élément de diagnostic précoce dans la lèpre des indigènes.** *Revue de Pathologie comparée*, nov. 1916 (avec E. Leroy).

175. **Contribution à l'étude de l'épidémie de dysenterie dans la Somme.** (Juillet-octobre 1916) (avec E. Leroy). *Société médicale des hôpitaux*, 8 décembre 1916.

176. **Des facilités de diagnostic de la spirochétose ictérique grâce à la méthode de Fontana-Tribondeau appliquée à l'examen des urines centrifugées** (avec M. Favre). *Société médicale des hôpitaux*, 8 décembre 1916.

177. **Deux cas de spirochétose ictérique avec reproduction expérimentale, spirochéturie et insuffisance hépatique glycuronurique** (avec Pierre Clément). *Société médicale des hôpitaux*, 8 décembre 1916.

178. **La chronologie de l'élimination glycuronurique chez le sujet normal ou pathologique** (avec R. Clogne). *Société de Biologie*, 6 décembre 1916.

1917

179. **La vaccinothérapie et la sérothérapie anti-gangréneuse.** *Réunion médico-chirurgicale de la IIIe armée*, Mondidier, 3 janvier 1917.

180. **La biologie de la gangrène gazeuse.**
I. — Pourquoi et comment elle se développe. Le mode de résistance de l'organisme.
II. — Vaccinothérapie et sérothérapie antigangréneuse. *Journal des Praticiens*, 20 janvier 1917.
181. **La leucolyse locale dans l'infection gangréneuse des plaies de guerre.** *Société des chirurgiens de Paris*, 12 janvier 1917.
182. **Insuffisance surrénale aiguë à forme péritonéale au cours d'une surrénalite chronique.** *Journal des Praticiens*, 24 mai 1917 (avec E. Leroy).
183. **Étude sur le pouvoir protéolytique des leucocytes polynucléaires normaux du sang circulant** (avec R. Clogne) *Société de Biologie*, 5 mai 1917 et *Annales de médecine*, juillet-août 1917.
184. **Bacilles aérobies sporulés dans les plaies de guerre** (avec A. Goubault). *Société de Biologie*, 19 mai 1917.
185. **Contribution à l'étude des ictères dus au chloroforme.** *Revue de chirurgie*, sept. 1916, paru en mars 1917 (avec René Montaz).
186. **Sur un syndrome caractérisé par l'inflammation simultanée de toutes les muqueuses externes coexistant avec une éruption vésiculeuse des 4 membres.** *Paris médical*, 14 juillet 1917.
187. **L'action antiseptique des hypochlorites alcalins en particulier de la solution de Dakin-Daufresna** (avec René Clogne). *Société de Biologie*, 30 juin 1917.
188. **Bériberi hydropique à forme aiguë mortelle Azotémie, insuffisance surrénale** (avec Leroy). *Revue de Pathologie comparée*, juillet 1917.
189. **Bériberi hydropique à forme bénigne. Rétention chlorurée** (avec M. Lequyer). *Revue de Pathologie comparée*, juillet 1917.
190. **Blessure de guerre chez un hémophile familial. Anémie intense post-hémorragique avec réaction myéloblastique. Étude clinique, hématologique et thérapeutique** (avec René Montaz). *Lyon chirurgicol*, juillet-août 1917.
191. **Deux cas de spirochétose ictérique à forme apyrétique dus à un spirochète non pathogène pour le cobaye.** *Société médicale des hôpitaux*, 19 octobre 1917.
192. **Spirochétose ictérique à spirochœte ictéro-hémorragiæ. Forme myalgique, méningée, hémorragique. Action rapide du sérum de Martin et Auguste Pettit.** *Société médicale des hôpitaux*, 19 octobre 1917.
193. **Un nouveau ferment des leucocytes du sang et du pus : la lipoïdase** (avec René Clogne). *Académie des Sciences*, 19 novembre 1917.
194. **La spirochéturie au cours de la spirochétose ictéro-hémorragique.** *Archives de médecine et de pharmacie militaire* (avec M. Favre), avril 1917.
195. **Étude biologique sur l'action des hypochlorites alcalins en solution dans le traitement des plaies de guerre** (avec René Clogne). *Revue de chirurgie*, septembre 1917.

1918

196. **Les spirochètes du méat et de l'urine de l'homme normal.** *Société de Biologie*, 12 janvier 1918.
197. **Études hématologiques et sérologiques au cours de l'intoxication par les gaz vésicants** (avec René Clogne). *Société de Biologie*, 13 avril 1918 (supprimée par la censure).

198. **Des qualités antigéniques du streptocoque développé sur milieu ascite** (avec Ranque et Senez). *Société de Biologie*, 12 avril 1918.
199. **Des qualités antigéniques des microbss développés sur milieu ascite** (avec Ranque et Senez). *Société de Biologie*, 25 mai 1918.
200. **Les qualités antigéniques des microbes et les facteurs qui les influencent dans les cultures ascitées** (avec Ranque et Senez). *Société de Biologie*, 6 juillet 1918.
201. **Influence du milieu sur les qualités des antigénes bactériens** (avec Ranque et Senez). *Revue de Pathologie comparée*, octobre 1918.
202. **Les diagnostics biologiques en clientèle**, in-8°, 330 pages, 70 fig. dans le texte. Maloine, édit.
203. **A propos d'une petite épidémie de scorbut de l'adulte** (avec Vitaut). *Journal des Praticiens*, 11 mai 1918.
204. **Méningite cérébro-spinale à méningocoque C. Guérison par la bactériothérapie** (avec A. Florand). *Société médicale des hôpitaux*, 3 juillet 1918.
205. **La bactériothérapie comme adjuvant de la sérothérapie dans ls traitement de la méningite cérébro-spinale** (avec A. Florano). *Société médicale des hôpitaux*, 3 juillet 1918.
206. **A propos de la contagiosité de la variole** (avec A. Florano). *Société médicale des hôpitaux*, 3 juillet 1918.
207. **Étude de deux cas de typhus exanthématique dans la région parisienne** (avec A. Florand). *Société médicale des hôpitaux*, 3 juillet 1918.
208. **A propos du traitement de l'angine ulcéro-membraneuse de Vincent.** *Journal des Praticiens*, 13 juillet 1918.
209. **La nouvelle spirochétose : la spirochétose française. Spirochœte Pettiti.** *Annales de médecine*, mars-avril 1918.
210. **Les laboratoires de bactériologie chirurgicale. Leur histoire. Leur utilité. Leur nécessité.** *Journal des Praticiens*, 28 septembre et 5 octobre 1918.
211. **Étude biologique de la cellule du pus dans les plaies de guerre** (avec le Pr Delbet et René Clogne). *Annales de la Faculta de Medicina*. Montevideo, juillet-août 1918.
212. **La vaccinothérapie iodée intensive dans le traitement de l'anthrax de la nuque.** *Journal des Praticiens*, 26 octobre 1918.
213. **Biologie de la plaie de guerre** (avec le Pr Pierre Delbet) 1 vol. Grand in-8° 460 pages, Félix Alcan, édit.
214. **Action pathogéne de certains bacilles aérobies sporulés dans les plaies de guerre** (avec Raymond Barrieu). *Société de Biologie*, 16 novembre 1918.
215. **Réaction myéloïde au cours des infections anaérobies des plaies de guerre** (avec Jean Meyer). *Société de Biologie*, 16 novembre 1918.
216. **Estudio biologico sobre la accion de los hypochloritos alcalinos en solucion en el tratamiento de las heridas.** *Laboratorio*, novembre 1918.

1919

217. **La forme typique de la spirochétose ictéro-hémorragique. Les éléments du diagnostic clinique** (avec J. Castaigne). *Journal médical français*, avril 1919.
218. **La spirochéturie. Son diagnostic par la morphologie.** *Journal médical français*, avril 1919.

219. **Nouvelle méthode d'étude des peroxydases leucocytaires. L'indice peroxydasique hématimétrique.** *Société de Biologie*, 24 mai 1919.
220. **Maladies du foie ou des voies biliaires**, 2e édition, *Livre du médecin* (avec J. Castaigne).
221. **Injections intraveineuses de digitaline cristallisée.** *Société médicale des hôpitaux*, 26 juillet 1919.
222. **Diagnostic et traitement des ictères fébriles.** *Journal des Praticiens*, 6 et 13 septembre 1919.
223. **Les œdèmes par carence.** *Journal des Praticiens*, 11 octobre 1919.
224. **Les injections intraveineuses. Indications et contre-indications.** *Journal des Praticiens*, 8, 15, 22 novembre 1919.
225. **Les antiseptiques d'après les constatations de la guerre.** *Journal médical français*, décembre 1919.

1920

226. **Anémie pernicieuse plastique au cours d'un pyo-pneumothorax à perfringens. Sérothérapie. Guérison** (avec P. L. Wertheimer et Jean Meyer). *Lyon chirurgical*, janvier-février 1920.
227. **L'immunisation antituberculeuse de la mite d'abeille.** *Société de Biologie*, séance du 14 février 1920.
228. **La protéinothérapie et la protéosothérapie d'après les recherches modernes.** *Journal des Praticiens*, 20 et 27 mars 1920.
229. **Angio-cholécystite aiguë. Septicémie éberthienne sans dothiénentérie. Hépato-néphrite avec ictère, hémorragies et azotémie. Guérison.** *Société médicale des hôpitaux*, 23 avril 1920.
230. **Les connaissances modernes au sujet des ictères.** *Journal de médecine et chirurgie pratiques*; 10 juillet 1920.
231. **Quelques notions récentes de technique d'histologie et d'histochimie sur les leucocytes du sang.** *Journal médical français*, juin 1920.
232. **Le rôle des oxydases leucocytaires dans le choc hémoclasique.** *Journal médical français*, juin 1920.
233 **Les cirrhoses et la lithiase biliaire.** *Traité de Pathologie médicale et thérapeutique appliquées.* Sergent, Ribadeau, Dumas et Babonneix, 1920.
234. **Endocardite végétante à évolution prolongée.** *Journal des Praticiens*, 14 août 1920.
235. **Traitement du rhumatisme articulaire chronique par les injections de novarsénobenzol.** *Journal des Praticiens*, 31 juillet 1920.
236. **Comment juger de l'activité leucocytaire au cours des maladies infectieuses.** *Journal des Praticiens*, 21 août 1920.
237. **Une méthode pratique de transfusion veineuse.** *Journal des Praticiens*, 28 août 1920.
238. **La stéthoscopie biauriculaire.** *Journal des Praticiens*, 4 septembre 1927.
239. **Les cultures vieillies du Pr Pierre Delbet et leur utilisation en thérapeutique.** *Journal des Praticiens*, 25 septembre 1920.
240. **Les ictères des tænifuges.** *Journal des Praticiens*, 2 octobre 1920.
241. **Erreurs de diagnostic avec l'encéphalite léthargique : 1° Hémorragie méningée, 2° Sarcomatose diffuse, 3° Granulie généralisée avec tuberculose cérébrale,** (avec Henri Janet). *Société médicale des hôpitaux*, 15 octobre 1920.
242. **Comment prendre une observation médicale.** *Journal des Praticiens*, 13 novembre 1920.

243. **La forme raccourcie de l'endocardite maligne du type Jaccoud Osler**, (avec Henri Janet). *Société médicale des hôpitaux*, 26 novembre 1920.
244. **Les cholagogues.** *Journal des Praticiens*, 25 décembre 1920, 1er janvier 1921.

1921

245. **L'indice hématimétrique des peroxydases en pathologie.** *Société de Biologie*, 8 janvier 1921.
246. **Un cas de tréponémurie au cours de la syphilis secondaire**, (avec J. Huber). *Société médicale des hôpitaux*, 11 février 1921.
247. **Quelques notions de biologie leucocytaire.** *Journal des Praticiens*, 12 février 1921.
248. **L'étude biologique de la cellule indifférenciée des leucémies aiguës**, (avec Jean Broussolle). *Société médicale des hôpitaux*, 11 février 1921.
249. **Le régime des ictères.** *Journal des Praticiens*, 19 mars 1921.
250. **A propos de la spirochéturie dans la spirochétose ictéro-hémorragique**, (avec Henri Janet). *Société médicale des hôpitaux*, 18 mars 1921.
251. **Le chlorure de magnésium dans le traitement de certaines affections digestives.** *Journal des Praticiens*, 9 avril 1921.
252. **Les injections intraveineuses d'ouabaïne et de digitaline cristallisée.** *Journal médical français*, avril 1921.
253. **Les indications et les contre-indications opératoires dans les maladies du foie.** *Journal des Praticiens*, 14 et 21 mai 1921.
254. **Les abus du laboratoire.** *Journal des Praticiens*, 3 septembre 1921.
255. **Étude critique des enterococcies.** *Journal des Praticiens*, 10 octobre 1921.
256. **Étude biologique de ls cellule indifférenciée des leucémies aiguës.** *Annales de médecine*, août 1921.
257. **Tuberculose aiguë au cours des hépatites alcooliques. L'anergie hépatique.** *Société médicale des hôpitaux*, 14 octobre 1921.
258. **Le scorbut de l'adulte.** *Journal des Praticiens*, 15 octobre 1921.
259. **Le liquide de Ziehl en badigeonnage dans les dermites infectieuses.** *Journol des Praticiens*, 22 octobre 1921.
260. **Septicémie bénigne à streptocoques. Endopéricardite à streptocoques à la suite d'une rubéole.** *Société médicale des hôpitaux*, 11 novembre 1921.
261. **La cyanose des enfants aux souliers teints en noir.** *Journal des Praticiens*, 26 novembre 1921.

1922

262. **Le cyto-hématomètre.** *Journal des Praticiens*, 11 février 1922.
263. **Thrombo-phlébites des veines de la paroi thoraco-abdominale** (avec Pierre Mathieu). *Société médicale des hôpitaux*, 24 février 1922.
264. **Histoire d'un hémophile suivi pendant dix ans. Volumineux hématome du plancher de la bouche. Transfusion citratée du sang maternel** (avec Barsillion). *Société médicale des hôpitaux*, 24 février 1922.
265. **Le métabolisme des sucres dans l'insuffisance hépatique.** *Journal des Praticiens*, 4 mars 1922.

266. **La fonction du foie dans le métabolisme protéique** (avec René Clogne). *Journal médical français*, février 1922.
267. **Sur les kystes gazeux du péritoine à l'occasion d'une communication de M. Bissauge**. *Revue de Pathologie comparée*, 20 février 1922.
268. **Les déformations non pathologiques du foie en clinique.** *Journal des Praticiens*, 8 et 15 avril 1922.
269. **La sérothérapie et la bactériothérapie dans les affections pulmonaires.** *Journal des Praticiens*, 26 et 29 avril 1922.
270. **La réaction des oxydases des leucocytes de l'homme. Les dégénérescences des granulations neutrophiles envisagées à l'aide des réactions des oxydases directes ou indirectes.** *Journal de Physiologie et de Pathologie générales* (avec Pierre Mathieu), n° 1, 1922.
271. **Les hépatites expérimenteles de la souris par inhalations de tétrachlorure d'éthane** (avec Maurice Wolf et Gaston Blum). *Société de Biologie*, 3 juin 1922.
272. **Fièvre de malte à forme ambulatoire traitée par la vaccinothérapie** (avec Gaston Blum). *Société médicale des hôpitaux*, 7 juillet 1922.
273. **Évolution de la salicylémie après ingestion de salicylate de soude chez le sujet normal** (avec Jacques Desray). *Société de Biologie*, 1er juillet 1922.
274. **Les insuffisances hépatiques.** *Journal des Praticiens*, 8, 15, 22, 29 juillet, 5 août 1922.
275. **L'ictère des perlières. Hépatite toxique par le tétrachlorétane** (avec Paul Brodin et Maurice Wolf). *Société médicale des hôpitaux*, 22 juillet 1922.
276. **Les lésions dégénératives et réactionnelles dans l'hépatite expérimentale de la souris intoxiquée par le tétrachlorétane** (avec Maurice Wolf). *Société de Biologie*, 22 juillet 1922.
277. **Le mode d'élimination par les urines des doses infinitésimales de salicylate** (avec Herissey et J. Desray). *Société de Biologie*, 22 juillet 1922.
278. **L'anergie hépatique dans la tuberculose** (avec Paul Brodin). *Annales de Médecine*, juin 1922.
279. **Diagnostic de la chlorose fruste.** *Journal des Praticiens*, 30 septembre 1922.
280. **Action diurétique des sels mercuriels.** *Journal des Praticiens*, 25 octobre 1922.
281. **Les ictères des perlières et les hépatites par le tétrachloréthane** (avec Maurice Wolf). *Annales de Médecine*, octobre 1922.
282. **La médecine française an Maroc.** Maloine, 1922.
283. **Les chocs en médecine et en thérapeutique moderne.** *Maroc Médical*, 15 octobre 1922.
284. **L'épreuve de l'émétine dans le diagnostic des petits abcès du foie à forme fruste.** *Journal des Praticiens*, 16 décembre 1922.

1923

285. **Tyrosino-réaction des crachats et protéase leucocytaire** (avec Gaston Blum). *Société médicale des hôpitaux*, 16 février 1923.
286. **Ectodermose érosive pluri-orificielle** (avec Maurice Wolf et Thévenard). *Société médicale des hôpitaux*, 16 mars 1923.
287. **La pathogénèse des cirrhoses; classifications et groupements anatomo-cliniques** (avec Maurice Wolf). *La Presse médicale*, 17 mars 1923.
288. **Comment on peut être fixé sur l'état du fonctionnement hépatique?** *Maroc Médical*, 15 février-mars 1923.

289. **Diagnostic des adénopathies chroniques.** *La Gazette médicale du Centre*, 15 avril 1923.
290. **Le diagnostic des cholécystites chroniques à vésicules déshabitées.** *Journal des Praticiens*, 25 avril 1923.
291. **Les ictères par hépatite.** *Revue pratique des maladies des pays chauds*, avril 1923.
292. **L'anergie hépatique.** *La médecine*, mai 1923.
293. **Le sucre, médicament digestif.** *Journal des Praticiens*, 2 juin 1923.
294. **La leucocytothérapie.** *Journal des Praticiens*, 9 juin 1923.
295. **Le problème des ictères en pratique courante.** *Journal des Praticiens*, 29 sept. 1923.
296. **Les renseignements que peut procurer la radiologie pour le diagnostic de la lithiase biliaire.** *Journal des Praticiens*, 7 novembre 1923.
297. **Valeur séméiologique des souffles jugulaires dans les chloroses frustes** (avec Marcel Bidegaray). *Société médicale des hôpitaux*, 9 novembre 1923.
298. **L'ectodermose érosive pluri-orificielle.** *La médecine*, novembre 1923.

1924

299. **Le traitement de la constipation chez les petits hépatiques.** *Journal des Praticiens*, 12 janvier 1924.
300. **Le syndrome ictéro-ascitique des hépatites scléreuses** (avec Paul Brodin). *La Presse médicale*, 9 février 1924.
301. **Le traitement d'une albuminurie imprévue.** *Journal des Praticiens*, 9 et 16 fév. 1924.
302. **La chlorose est devenue une maladie exceptionnelle. Quelles sont les raisons de sa disparition?** *Journal des Praticiens*. 22 mars 1924.
303. **L'épreuve du miel comme mode d'exploration fonctionnelle du foie** (avec Henry Walter). *Société de Biologie*, 29 mars 1924.
304. **L'intermittence dans le rythme fonctionnel des foies normaux** (avec Henry Walter). *Société de Biologie*, 29 mars 1924.
305. **L'asynergie fonctionnelle dans les petites insuffisances hépatiques** (avec Henry Walter). *Société médicale des hôpitaux*, 4 avril 1924.
306. **L'intermittence dans le rythme fonctionnel du foie pathologique** (avec Henry Walter). *Société de Biologie*, 5 avril 1924.
307. **Les kystes hydatiques gazeux primitifs du foie.** *Paris médical*, 17 mai 1924.
308 **De l'ascite des cirrhoses.** *Journal des Praticiens*, 31 mai, 6 juin 1924.
309. **Influence de certaines solutions salines sur les pseudopodes des leucocytes normaux du sang de l'homme** (avec André Jamin). *Société de Biologie*, 31 mai 1924.
310. **Les ferments leucocytaires.** *Biologie médicale*, avril 1924.
311. **Un cas d'adéno-lipomatose symétrique** (avec A. Ravina). *Société médicale des hôpitaux*, 13 juin 1924.
312. **Les pleurésies à cholestérine** (avec Am. Coyon et P. Meignant). *Société médicale des hôpitaux*, 27 juin 1924.
313. **A propos de l'anergie hépatique dans la tuberculose** (avec Paul Brodin). *Annales de médecine*, Juillet 1924.
314. **Le traitement thyroïdien dans les néphrites** (avec Le Boucher). *Journal des Praticiens*, 13 septembre 1924.
315. **Lithiase vésiculaire à gros calcul unique** (avec J. Laurence). *Journal des Praticiens*, 20 septembre 1924.

316. **L'ictère toxique par les moules** (avec A Ravina). *Société médicale des hôpitaux*, 10 octobre 1924.
317. **Au sujet des granulations dites oxydasiques mises en évidence par la benzidine oxygénée dans les lencocytes de la série granuleuse** (avec André Jamin). *Société de Biologie*, 8 novembre 1924.
318. **Les ictéres infectieux dont la nature reste encore inconnue à l'occasion d'une méningite aiguē à rechute compliqués d'ictère.** *Journal des Praticiens*, 22 novembre 1924.

1925

319. **Protéino et colloïdothérapie.** *Journal des Praticiens*, 3 janvier 1925.
320. **Les hémorragies des hépatiques sont-elles d'origine sanguine ou capillaire?** *Société médicale des hôpitaux*, 16 janvier 1925.
321. **La réaction directe au diazonium comme élément de classification des ictéres** (avec Casteran). *Société de Biologie*, 17 janvier 1925.
322. **Orientation moderne de la thérapeutique.** *Journal des Praticiens*, 14 février 1925.
323. **Au sujst des migrations d'ascaris.** *Journal des Praticiens*, 27 février 1925.
324. **Diagnostic des adénopathies chroniques de l'adulte.** *Maroc Médical*, mars 1925.
325. **Les intoxications par les moules comestibles. Leur évolution et leurs causes** (avec A. Ravina). *Annales de médecine*, mars 1925.
326. **La cysticercose cérébrale** *Journal des Praticiens*, 18 avril 1925.
327. **Les formes raccourcie et méningés de l'endocardite maligne prolongée.** *Journal des Praticiens*, 25 avril 1925.
328. **Au sujet du traitement de l'endocardite maligne à forme lente.** *Journal des Praticiens*, 2 mai 1925.
329. **Les rapports azoturiques. Leur valeur pour l'exploration fonctionnelle du foie. Le coefficient ammoniacal corrigé** (avec Ch. O. Guillaumin et Henry Walter). *Société médicale des hôpitaux*, 15 mai 1925.
330. **La méthode de S. M. Rosenthal pour l'exploration fonctionnelle du foie,** (avec Jean Longchampt). *Presse médicale*, 1er juillet 1925.
331. **Péricardite tubsrculeuse à épanchement traitée avec succès par lss injections intrapéricardiques de lipiodol** (avec André Lemaire). *Société médicale des hôpitaux*, 17 juillet 1925.
332. **Les thromboses artérielles des vieillards suivant nn abaissement tensionnel progressif,** *Journal des Praticiens* 7 novembre 1925.

1926

333. **La nutrition et le régime des hépatiques** (avec Henry Walter). *Journal des Praticiens*, 9 janvier 1926.
334. **Hémoglobinurie orthostatique. Ictère hémolytique. Amibiase urlnaire. Cure émétinienne. Guérison** (avec Gaston Parturier). *Société médicale des hôpitaux*, 29 janvier 1926.
335. **La dystonie gastrique.** *Journal des Praticiens*, 30 janvier 1926.
336. **Des injections lipiodolées comme procédé d'exploration et de traitement des sérites tuberculeuses** (avec André Lemaire). *La Presse médicale*, 17 février 1926.

337. **Technique d'exploration fonctionnelle du foie par le rose hengale** (avec Henry Walter). *Société de Biologie*, 20 février 1926.
338. **Le mods de diffusion et d'élimination du rose hengale dans l'organisme humain** (avec Henry Walter). *Société de Biologie*, 27 février 1926.
339. **La fragilité du syndrome anatomo-clinique des myocardites et les causes de l'insuffisance cardiaque dite primitive.** *Journal des Praticiens*, 6 mars 1926.
340. **La graisse dans l'alimentation des hépatiques** (avec Henry Walter). *Journal des Praticiens*, 24 mars 1926.
341. **Le rose hengale dans l'exploration fonctionnslls du foie** (avec Henry Walter). *Société médicale des hôpitaux*, 26 mars 1926.
342. **Ahcés gangréneux du poumon exploré par l'injection de lipiodol lourd et léger. Guérison par un pneumothorax artificiel** (avec H. R. Olivier). *Société médicale des hôpitaux*, 30 avril 1926.
343. **Le problème de la curahilité des ascites dans les cirrhoses alcooliques.** *Annales de médecine*, avril 1926.
344. **A propos d'un cas d'anémie splénique. Les hémocytohlastoses** (avec H. R. Olivier). *Société médicale des hôpitaux*, 2 juillet 1926.
345. **Le test de transsudation.** *Société médicale des hôpitaux* (avec J. Sannor et H. R. Olivier) 9 juillet 1926.
346. **Processus de sclérose et lésions parenchymatsuses dans les cirrhoses du foie.** *Société Anatomique*, 3 juin 1926.
347. **La claudication artérielle des memhres inférieurs et leur traitement.** *Journal des Praticiens*, 28 août 1926.
348. **Des rapports splénohépatiques** (avec A. Ravina et J. Jovin). *Revue de médecine*. 1925, p. 457.
349. **Que faut-il penser de l'exploration fonctionnelle du foie** (avec Henry Walter). *Journal des Praticiens*, 17 juillet 1926.
350. **Le fer réduit dans la thérapeutique des anémies.** *Journal des Praticiens*, 31 Juillet 1926.
351. **La cachexie restrictive.** *Journal des Praticiens*, 7 août 1926.
352. **Les petites transfusions du sang dans le traitement des anémiss** (avec H. R. Olivier). *Journal des Praticiens*, 10 novembre 1926.
353. **Des variations des coefficients azoturiques, coefficient de Maillard et coefficient ammoniacal corrigé, par le surmenags des fonctions hépatiques autres que la fonction protéique à l'état normal et à l'état pathologique** (avec H. R. Olivier et M. Herbain). *Société médicale des hôpitaux*, 5 novembre 1926.
354. **Indice de désamination sanguine comme épreuve d'exploration fonctionnelle du foie** (avec H. R. Olivier et M. Herbain). *Société médicale des hôpitaux*, 19 nov. 1926.
355. **L'exploration fonctionnelle du foie par le rose hengale** (avec Henry Walter). *Revue médico-chirurgicale des maladies du foie, du pancréas et de la rate.* Juillet, Septemhre 1926; et *Folia clinica, chimica et microscopica*, 15 septembre 1926, Bologne.

1927

356. **Les phénomènes d'adsorption du rose bengale dans le milieu sanguin** (avec Henry-Walter et H. R. Olivier). *Société de Biologie*, 8 janvier 1927.

357. **Sur le retentissement hépatique de l'autolyse du tissu splénique** (avec H. R. Olivier et C. M. Laur) *C. R. de la Société de Biologie*, séance du 29 janvier 1927.
358. **Les rétentions colorantes comparées au cours des maladies du foie** (avec Henry Walter et H. R. Olivier). *Presse médicale*, 9 mars 1927.
359. **L'état carminé de la muqueuse buccale dans l'insuffisance hépatique grave.** *Journal des Praticiens*, 30 mars 1927.
360. **De la streptococcémie au cours des congestions pulmonaires dites grippales** (avec Robert Casteran et Hussein Israhim) *Société médicale des hôpitaux*, 6 mai 1927.
361. **Les injections de glycogène comme agent de diurèse dans les hydropisies hépatiques ou rénales.** *Journal des Praticiens*, 21 mai 1927.
362. **De l'emploi des rayons ultra-violets dans le traitement des ascites cirrhotiques.** *Journal des Praticiens*, 4 juin 1927.
363. **L'auscultation du pylore.** *Journal des Praticiens*, 18 juin 1927.
364. **Les signes d'alarme de la grande insuffisance hépatique** (avec R. Casteran). *Presse Thermale et Climatique*, 15 mai 1927.
365. **Les granulations oxyhenzidinophiles et la réaction peroxydasique des leucocytes de l'homme** (avec C. M. Laur) *Le Sang*, n° 2, 1927.
366. **Les effets du nouveau diurétique français, le 440 B de Fourneau.** *Journal des Praticiens*, 23 juillet 1927.
367. **Le traitement par l'ingestion du foie de veau dans l'anémie splénique** (avec R. Casteran). *Société médicale des hôpitaux*, 22 juillet 1927.
368. **A propos d'une forme érythroblastique de la chlorose** (avec H. R. Olivier et C. N. Laur). *Le Sang*, n° 3, 1927.
369. **Le rôle de la rate et en particulier du couple endothélial spléno-hépatique dans la fonction chromagogue du foie** (avec H. R. Olivier et Robert Casteran). *Presse médicale*, 10 septembre 1927.
370. **La splénectomie dans les processus hémolytiques** (avec P. L. Brodin). Rapport au XIX° Congrès français de médecine. Paris, octobre 1927.
371. **Le dépistage de l'insuffisance hépatique au début. Les hépatites chroniques latentes** (avec Henry Walter). *Journal médical français*, septembre 1927.
372. **L'exploration de la fonction chromagogue du foie par le rose bengale** (avec Henry Walter et Robert Casteran). *Journal médical français*, septembre 1927.
373. **L'exploration fonctionnelle du foie par l'étude des rapports azotés urinaires. Le coefficient ammoniacal corrigé** (avec Ch. O. Guillaumin). *Journal médical français*, septembre 1927.
374. **Investigaciones recientes sobre la tendencia hidropica** (en espagnol). *Ars medica*, n° 27, 1927.
375. **Le lobe de Riedel en pathologie abdominale.** *Journal des Praticiens*, 47 *bis*, 23 novembre 1927.
376. **L'épreuve du rose bengale dans la fièvre typhoïde** (avec Robert Casteran). *Société médicale des hôpitaux*, 25 novembre 1927.
377. **L'intolérance hépatique pour certains composés bismuthiques.** *Journal des Praticiens*, 3 décembre 1927.
378. **Sur les intervalles en thérapeutique.** *Journal des Praticiens*, 10 décembre 1927.
379. **Altération cellulaire et insuffisance fonctionnelle en pathologie hépatique.** *Polska Gazeta Lekarska*, n° 43, 1927.

380. **Le syndrome pleuro-pulmonaire de la base dans les abcès du foie. L'exploration lipiodolée des abcès du foie. Déductions de pathologie générale** (avec ROBERT CASTERAN). *Société médicale des hôpitaux*, 23 décembre 1927.

1928

381. **Les syndromes gastriques au cours des splénomégalies primitives.** *Journal des Praticiens*, 11 février 1928.
382. **La stagnation biliaire intravésiculaire.** *Journal des Praticiens*, 10 mars 1928.
383. **L'albuminurie orthostatique matutinale.** *Journal des Praticiens*, 21 mars 1928.
384. **L'exploration de la fonction chromagogue du foie au cours des anesthésies et des interventions opératoires** (avec HENRY WALTER). *Bulletin et memoires de la Société de chirurgie*, 29 février 1928, n° 8.
385. **La fonction chromagogue du foie en pathologie générale.** *Journées médicales de Bruxelles*, avril 1928. *Bruxelles médical*, 27 mai 1928.
386. **Carotinémie et xanthochromie plasmatique** (avec H. WALTER et J. E. THIERRY). *Société de Biologie*, 5 mai 1928.
387. **Les variations physiologiques de la xanthochromie plasmatique** (avec H. WALTER et J. E. THIERRY). *Société de Biologie*, 5 mai 1928.
388. **Le diabète au cours des cirrhoses alcooliques.** *Journal de médecine et de chirurgie pratiques*, 10 mai 1928.
389. **A propos de l'association de granulomatose maligne et de tuberculose** (avec R. CATTAN). *Société médicale des hôpitaux*, 18 mai 1928.
390. **Quand faut-il opérer une lithiase biliaire?** *Journal des Praticiens*, 16 juin 1928.
391. **Un cas de gros foie polykystique** (avec R. CATTAN). *Société médicale des hôpitaux*, 13 juillet 1928.
392. **La lithiase biliaire du bassinet et du cystique.** *Journal des Praticiens*, 5 mai 1928.
393. **Les procédés modernes de biliruhimétrie sangnine** (avec H. WALTER). *Annales de Médecine*, n° 2, juillet 1928.
394. **L'exploration fonctionnelle du foie avant l'anesthésie chirurgicale** (avec H. WALTER). *Journal de chirurgie*, n° 1, juillet 1928.
395. **Le pouvoir bactéricide du sérum et du plasma à l'égsrd du bacille d'Eberth** (avec ROGER CATTAN). *Presse médicale*, n° 75, 19 décembre 1928.
396. **La micro-leucocyto-culture** (avec ROGER CATTAN). *Bulletin et Mémoire de la Société médicale des hôpitaux*, séance du 29 octobre 1928, p. 1476.
397. **Septicémie typhique et infection vésiculaire. Retentissement réciproque** (avec ROGER CATTAN). *Société médicale des hôpitaux*, séance du 30 novembre 1928, p. 1645.
398. **Ictère de quatre mois par hépatite aiguë sans lésions des voies biliaires. Cholécystostomie. Guérison** (avec RENÉ TOUPET). *Société médicale des hôpitaux*, séance du 30 novembre 1928, p. 1654.
399. **L'ascaridiose biliaire.** *Journal des Praticiens*, 28 novembre 1928.
400. **Une splénomégalie plasmodiale** (avec R. GRÉGOIRE et H. R. OLIVIER). *Le Sang*, t. II, n° 6. 1928.

EXPOSÉ ANALYTIQUE DES TRAVAUX

PHYSIOPATHOLOGIE LEUCOCYTAIRE. LES FERMENTS DES LEUCOCYTES

Quand nous avons entrepris nos recherches sur les ferments des leucocytes, en 1908, les connaissances se bornaient aux ferments mis en jeu dans la phagocytose et dans l'autolyse. Les techniques que nous avons adoptées au début, tant pour l'étude des protéases que pour celle des lipases, ont certes eu l'inconvénient d'être très rudimentaires. Nos recherches ultérieures, celles d'autres expérimentateurs tant en France qu'à l'étranger, comme nous l'avons exposé dans notre ouvrage sur les « Ferments des leucocytes » n'ont cependant rien changé à nos premières conceptions.

Nos travaux personnels ont porté sur l'étude :

des protéases,
des lipases,
des lécithinases,
des oxydases.

Les Protéases leucocytaires (41, 46, 47, 48, 53, 56, 59, 310).

Nous avons été mis sur la voie d'une étude des protéases leucocytaires en 1908 en étudiant le sang d'une leucémie myéloïde. Pour en faire l'étude bactériologique nous avions déposé sur sérum de bœuf coagulé quelques gouttes de sang leucémique. Après 24 heures d'étude, le sérum coagulé était creusé de dépressions au niveau de chaque goutte de sang. Or le milieu était resté stérile, il fallait admettre que le sang leucémique contenait un ferment et comme le sang normal ne donnait pas cette réaction, force nous fut d'invoquer un ferment contenu dans les leucocytes leucémiques. Des recherches ultérieures nous montrèrent que les leucocytes des pus à polynucléaires exerçaient la même influence et que si le sang normal ne liquéfiait pas le sérum, le fait provenait de la moindre densité totale des leucocytes polynucléaires.

La découverte de ces ferments ne nous appartenait pas. Achalme les avait entrevus en 1899 et Muller et Jochmann, quelques mois avant nous, avaient fait des constatations analogues aux nôtres.

Pendant plusieurs années, nous nous sommes efforcés de perfectionner les techniques de recherche. Nous ne parlerons que rapidement des plaques de sérum coagulé ou de blanc d'œuf coagulé. Ce fut la première méthode, la plus simple et aussi la plus objective. On déposait sur ces plaques la suspension leucocytaire à éprouver et après 24 heures de séjour à l'étuve à 48°-52°, on jugeait de la digestion par l'apparition des cupules de dépression. Cette méthode toute grossière et imparfaite qu'elle puisse paraître nous avait déjà fourni de précieux renseignements.

Nous complétâmes cette technique plus tard par la dialyse, avec L. Roudowska en utilisant les membranes d'Ahderhalden, par le dosage de l'azote formol avec René Clogne suivant la technique de Sörensen Ronchèse (134, 183).

Le ferment ainsi étudié est entièrement assimilable à la trypsine pancréatique. Il transforme les alhuminoïdes en alhumoses, en peptones et finalement en amino-acides, en opérant une scission complète de la molécule alhuminoïde. Même action sur les peptones par une peptase. Cette désintégration se produit en milieu neutre ou faiblement alcalin, hien moins nettement en milieu acide. Les recherches ultérieures de James W. Johling et Solomon Strouse (1912) ont entièrement confirmé nos constatations.

Cette protéase résiste au formol concentré à 20 p. 100, à l'acide acétique à 10 p. 100, à l'acide phénique, à l'acétone, à l'alcool à 30° et à 60°.

Regard (1921) insiste comme nous sur la résistance du ferment leucocytaire aux alcools.

La chaleur au-dessus de 56° diminue l'activité de cette protéase, mais pour la détruire, il faut un chauffage à 80° pendant une demi-heure ou à 100° pendant une minute.

Nous avons pu extraire à l'état pur des leucocytes du pus cette protéase par précipitation par l'alcool et dissolution dans la glycérine et nous avons pendant plusieurs mois pu conserver des protéases leucocytaires sèches d'une activité comparable à une excellente trypsine pancréatique.

La localisation de la protéase sur les leucocytes a donné lieu à des discussions. Un fait nous a paru incontestable dès le début de nos recherches, c'est que les polynucléaires à granulations neutrophiles et éosinophiles, c'estque les myélocytes du même type ont tous la propriété de sécréter une protéase active en milieu neutre ou faiblement alcalin. Avec Jean Broussolle, nous avons montré que les cellules indifférenciées de la série embryonnaire telles qu'on les observe dans la

leucémie aiguë ne possédaient pas cette propriété. Elle semble donc le propre des leucocytes à granulations (256).

Les lymphocytes et les monocytes en sont sinon exempts, du moins chargés en doses minimes. Cette protéase des éléments lymphatiques agit mieux en milieu acide. On a voulu faire de la protéase un ferment commun à tous les leucocytes, nous avons eu l'occasion à ce sujet de montrer combien les constatations de Opie et Bertha Barker prêtaient à la critique et les recherches ultérieures nous ont donné raison en confirmant notre opinion à savoir que la *protéase est plus spécialement le ferment des leucocytes de la série granuleuse.*

Dans des recherches plus précises, en nous servant comme matériel des leucocytes du sang circulant et comme méthode d'analyse des dosages azote-formol par la méthode de Sörensen Ronchèse, nous avons cherché à établir un *indice protéolytique* du leucocyte polynucléaire normal. Les dosages comparatifs nous ont montré que cet indice ne pouvait être fixé à cause des nombreuses causes d'erreur. Une cause d'erreur est particulièrement curieuse ; c'est celle qu'apporte la densité des émulsions leucocytaires; plus une solution est dense, plus l'indice de digestion d'un chiffre fixé de leucocytes polynucléaires diminue. Si l'azote-formol augmente à mesure que le nombre des leucocytes utilisés s'élève, cette évaluation n'est pas régulière, elle est de moins en moins marquée pour les chiffres les plus élevés à mesure que se manifeste l'influence frénatrice des hautes densités leucocytaires. C'est la répétition d'un phénomène qu'il est classique de constater avec les autres diastases (183).

Les Lipases leucocytaires (50, 51, 59, 71).

Avant nos recherches, l'étude des lipases leucocytaires était encore très rudimentaire. Les constatations faites avec la monobutyrine restaient bien discutables et celles avec les plaques de cire de S. Bergel bien incertaines, nous avons repris cette étude sur les émulsions de beurre en milieu alcalin dont nous dosions le taux d'alcalinité après un séjour plus ou moins long à l'étuve.

La lipase leucocytaire a, comme nous l'avons montré, la propriété de dédoubler après hydrolyse les graisses neutres en glycérine et en acide gras. Elle décompose la monobutyrine. Le chauffage prolongé à 75° détruit cette lipase. La température de choix pour la digestion oscille entre 40 et 50°. Nos expériences ont été faites à la température de 50° pour nous mettre à l'abri de toutes les causes d'erreur provenant des actions microbiennes.

Cette lipase leucocytaire appartient surtout aux leucocytes de la série lymphatique. Parmi les organes hématopoïétiques des Mammifères en général, nous avons dépisté la présence de la lipase dans les ganglions lymphatiques accessoirement

dans la rate, jamais dans la moelle osseuse. Parmi les exsudats dont les éléments se sont montrés lipasogènes, nous avons rangé les exsudats chroniques lymphocytaires et surtout les pus tuberculeux. Ce ferment semble donc le propre des éléments de la série lymphatique. Le Prof. H. Roger et Léon Binet en étudiant la lipodiérèse classent les ganglions mésentériques après le foie et les poumons. Leurs recherches confirment nos constatations antérieures.

La lécithinase (193).

Nous avons apprécié la digestion de la lécithinase avec René Clogne, par la libération de la choline formant avec l'iode des cristaux de Florence d'iodhydrate d'iodure de choline. Nous avons dépisté ce ferment qui dissocie la lécithine dans les leucocytes normaux du sang de l'homme, du chien et du chat, dans les leucocytes des suppurations aiguës aseptiques ou septiques de l'homme. Ce ferment existe dans les polynucléaires et semble absent dans les lymphocytes ou monocytes.

Les oxydases leucocytaires (96, 103, 110, 270, 365).

Les oxydases leucocytaires appartiennent à deux groupes : les oxydases directes et les oxydases indirectes. Les premiers ferments sont oxydants à l'aide de l'oxygène de l'air ou du milieu ambiant, auquel ils communiquent une certaine activité chimique. Ce sont les *ferments oxydants directs*. Ils fixent une quantité indéfinie d'oxygène et leur action est toujours accompagnée d'une absorption plus ou moins considérable d'oxygène.

Les autres ferments sont des substances qui mises en présence de l'eau oxygénée, la décomposent et produisent de l'oxygène naissant qui possède toutes les propriétés de celui qui a été modifié par le ferment oxydant. Ces ferments sont les *oxydases indirectes*. Ils ont reçu des appellations très différentes : « Sauerstoffübertræger », peroxydase, leptomine et anaéroxydase.

Nous avons recherché la présence de ces deux types de ferments oxydants dans le sang et les tissus en nous aidant des techniques microchimiques.

Les oxydases directes ont surtout été recherchées avec la solution de naphtol α-diméthylparaphénylènediamine suivant la technique de W. Schultze.

Après l'action du mélange sur une lame de sang sèche, les leucocytes polynucléaires du sang apparaissent remplis de fines granulations bleuâtres qui, tout d'abord clairsemées dans le corps même du leucocyte, ne tardent pas à bourrer le cytoplasma. Ces granulations se déposent seulement dans le cytoplasma leucocytaire, comme le démontre l'aspect transparent et clair du noyau. Lorsque les solutions sont très concentrées, les granulations colorantes ne se montrent pas

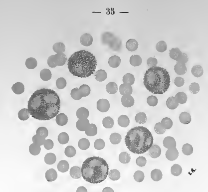


Fig. 1. — Réaction oxydante directe des polynucléaires. Sang normal de l'homme. Dessin à chambre claire. Technique : naphtol α 1/4 000e, paraphénylènediamine 1/4 000e (Noel Fiessinger et L. Roudowska).

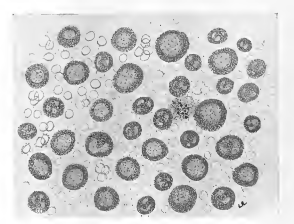


Fig. 2. — Réaction oxydante directe. — Sang de leucémie myélogène chronique. Les mononucléaires sont des myélocytes et les polynucléaires sont des polynucléaires neutrophiles. Technique : naphtol α 1/4 000e, paraphénylènediamine 1/1 000e (Noël Fiessinger et L. Roudowska).

seulement dans les leucocytes, mais apparaissent autour des globules rouges et même tardivement entre les éléments figurés du sang, à cause de l'oxydation progressive et spontanée du mélange. Cette réaction prédomine dans les polynucléaires neutrophiles, elle s'observe aussi sur les polynucléaires éosinophiles. Par contre, les mononucléaires sont exempts de toute granulation. En somme cette réaction appartient aux leucocytes de la série *myéloïde*. Les renseignements fournis par l'étude du sang dans les états pathologiques viennent confirmer cette notion du *caractère myéloïde* des leucocytes à réaction oxydante.

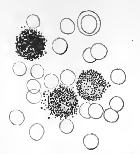


Fig. 3. — Aspect des leucocytes polynucléaires après la réaction des oxydases directes. — Sang humain normal. Un lymphocyte à gauche sans granulation. Technique de Schultze (Noel Fiessinger et L. Roudowska).

Dans les *leucémies*, on doit distinguer deux types de leucémies; les leucémies lymphoïdes et les leucémies myéloïdes. Dans les leucémies lymphoïdes, la réaction reste toujours négative sur les nombreux éléments mononucléaires du sang. Par contre, dans les leucémies myéloïdes chroniques, il en est différemment : tous les myélocytes, tous les polynucléaires et, en général, tous les éléments qui appartiennent à la série médullaire, donnent une réaction granuleuse des plus évidentes et qui suffit pour faire le diagnostic de la nature de la leucémie.

Pour le pus, la réaction est très positive dans le pus à polynucléaires à condition que les leucocytes soient peu cytolysés.

Dans les organes, la réaction est très positive sur les cellules médullaires, sauf pour les mégakaryocytes, sur les cellules du thymus jeune, sur les cellules du corps thyroïde de l'enfant; elle est diffuse au niveau des cellules des glandes salivaires, absente dans les cellules testiculaires, pancréatiques et rénales. Dans la cellule hépatique, les plasmosomes nous ont donné une réaction nette.

Avec Jean Broussolle, nous avons montré que la cellule indifférenciée des leucémies aiguës étudiée avec une technique précise ne présentait pas la réaction des oxydases, la cellule des leucémies aiguës n'ayant pas encore de granulations ne donne aucune réaction primitive quand le réactif ne se précipite pas tout seul. Et devant les résultats contradictoires des auteurs nous apportons des constatations précises qui permettent de consolider notre opinion. Cette opinion fut d'ailleurs confirmée par nos constatations sur les peroxydases.

Les oxydases indirectes étaient à peine connues par un travail de Fischel (1910) dont la technique fort imparfaite prêtait à toutes les critiques, quand nous avons

découvert par hasard, avec Mlle Roudowska, la réaction de la benzidine alcoolique oxygénée. Dès le début de nos recherches, nous montrons le rôle de la concentration des solutions oxygénées, notre technique est adoptée plus tard par Rubino (de Gênes) et G. S. Graham; ce dernier en particulier mêle eau oxygénée et solution alcoolique de benzidine et obtient un réactif que nous perfectionnons plus

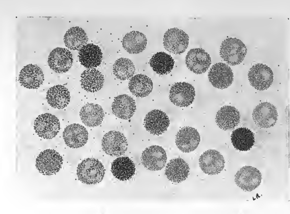


Fig. 4. — Réaction oxydante directe dans le pus gonococcique. Technique de Schultze (Noël Fiessinger et L. Roudowska).

tard et qui nous donne pendant toutes nos recherches des résultats particulièrement démonstratifs.

Nous avons à plusieurs reprises montré que la réaction oxybenzidinophile se produisait au niveau des granulations. Elle appartient en propre, aux granulations des polynucléaires et des myélocytes et ne se produit pas au niveau des granulations azurophiles. Pour les granulations neutrophiles, les granulations oxybenzidinophiles sont de même poussiéreuses, tandis que les granulations éosinophiles apparaissent ou colorées en masse par la benzidine ou plus souvent colorées en anneaux dont le centre reste clair. Lorsque dans ces cas on surcolore à l'éosine, la granulation peut apparaître rouge au centre et limitée par un cercle bleu d'oxybenzidine. On peut dire en somme que la réaction oxybenzidinophile est une réaction de surface de la granulation. Elle ne se produit pas au niveau des granulations basophiles. Elle ne se produit pas non plus au niveau du noyau qui appa-

raît en rose après surcoloration à la safranine. Les leucocytes de la série lymphatique sont exempts de toute réaction, de même que les globules rouges.

Quant à la teinture de la réaction, brune ou bleue, elle dépend uniquement du taux d'acidité du milieu apporté par l'eau oxygénée.

Nous avons tout d'abord cru que l'on pouvait, suivant les cas, trouver des différences de coloration en employant comme réactif la benzidine oxygénée. G. S. Graham, avec le réactif dont il s'est servi, n'a jamais signalé que des colorations brunes. Nous-mêmes avec Roudowska les avions vues jadis bleues, et en reprenant ces techniques, nous avions été frappés de voir certains leucocytes se colorer en bleu et d'autres se colorer en brun, d'autres, enfin, présenter à la fois des granulations bleues et des granulations brunes. Mais, de même que Maud Menten, nous avons constaté qu'il suffisait de traiter les lames de sang, après la fixation et avant la benzidine, par une solution très diluée d'eau acétique, pour voir des granulations, qui sur les témoins présentaient une coloration brune, se montrer avec une belle teinte bleue. La différence réside donc dans une ou plus ou moins grande alcalinité du milieu ou une plus ou moins grande acidité du réactif. Dans les cas où, dans un même leucocyte, on observe à la fois ces deux colorations, il semble bien qu'elles permettent d'affirmer une réaction chimique différente d'une granulation à l'autre. Nous avons constaté ce phénomène dans un pus à streptocoques où cette double coloration se produisit constamment et d'une manière particulièrement objective.

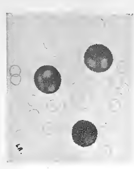


Fig. 5. — Réaction à la benzidine des oxydases indirectes ou peroxydeses au niveau des polynucléaires du sang. — La technique a été prolongée, les granulations sont très serrées et le noyau apparaît en négatif (Noël Fiessinger et L. Roudowska).

Mais si cette double réaction peut avoir une signification microchimique, nous ne pouvons affirmer qu'elle puisse autoriser une opinion sur la résistance, les propriétés et l'activité des cellules qui en sont le siège.

Nous avons montré, avec Jean Broussolle, que la cellule indifférenciée des leucémies aiguës ne donnait pas de réaction oxybenzidinophiles. Nous avons eu l'occasion de confirmer ce fait à plusieurs reprises. Nous ne reviendrons pas sur ces constatations actuellement admises par tous. Nous avons réfuté antérieurement (1922) l'opinion de Bétancès appuyée sur les résultats enregistrés par Mar-

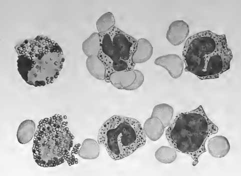


Fig. 6. — Aspect de quelques leucocytes traités par la benzidine oxygénée.

Les noyaux ont été faiblement teintés par un bleu basique. Les granulations se sont colorées en jaune d'or, en brun clair et par endroits en bleu de Prusse, toutes couleurs dues à la réaction des péroxydases. Les deux leucocytes de gauche sont des éosinophiles. Les granulations apparaissent teintées en brun. Certaines sont cerclées de brun, leur centre semblant plus clair, d'autres ont une couleur jaune d'or. Les autres leucocytes sont trois polynucléaires et un myélocyte. Les fines granulations ont donné une réaction évidente de peroxydase. Cette réaction est bien le fait de la benzidine car elle existe en dehors de toute coloration.

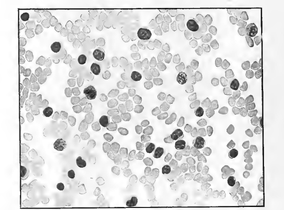


Fig. 7. — Lame de sang de leucémie lymphatique traitée par la benzidine oxygénée, bleu basique faible.

On voit de nombreux lymphocytes et moyens mononucléaires dont le protoplasma est entièrement exempt de granulations. Un éosinophile, à gauche, dessine ses grosses granulations jaunes de même deux myélocytes éosinophiles à droite; un polynucléaire neutrophile très au centre est bourré de ses nombreuses fines granulations ayant donné la réaction des peroxydases.

tinotti et affirmant que les granulations des oxydases sont indépendantes des granulations spécifiques des polynucléaires.

Nous avons montré avec André Jamin, que la conception de Hollande qui attribuait la réaction à un simple phénomène de teinture s'appuyait sur des constatations discutables et fragiles (317).

Les arguments qui plaident en faveur d'une réaction peroxydasique. — Avec Pierre Mathieu, nous avons résumé les arguments qui militent en faveur d'une réaction peroxydasique.

Ces réactions se présentent avec des caractères propres aux ferments ? inhibition par les acides, la chaleur, l'acide prussique (Schulze), le sublimé, l'acide chlorhydrique, l'acide acétique, l'acide oxalique (Dunn), l'acétone, le xylol. Par contre la dessiccation, la lumière, l'alcool, le formol n'entravent pas notablement les réactions oxydasiques. Le chauffage pendant quelques secondes à 100° détruit ces réactions, à 90° il les supprime en quelques minutes. La résistance à l'action de la chaleur se montre enfin, plus grande sur lame sèche qu'en milieu humide. Enfin, il est possible de pratiquer des réactions oxydasiques macroscopiques et d'extraire des leucocytes une substance qui, exempte de tout corps figuré, possède la propriété oxydasique directe et indirecte *in vitro*, propriété que l'on détruit par l'ébullition.

Les granulations leucocytaires sous l'effet de l'autolyse subissent toute une série de transformations. Elles diminuent de nombre, se fusionnent en masses compactes, perdent leur disposition uniforme et régulière. La réaction des peroxydases subit les mêmes variations. Certains leucocytes ne conservent après autolyse que quelques rares granulations oxydasiques, c'est la dernière étape de la cytolyse. La réaction des peroxydases vit ce que vit non la cellule, mais la granulation. Quand on fait éclater les leucocytes par étalement, les granulations libérées prennent la teinte brune ou bleue en présence de benzidine oxygénée.

On pouvait se permettre d'interpréter la nature de la granulation oxydasique. En 1922 nous avons conclu avec Pierre Mathieu : « Ainsi la granulation leucocytaire est un complexe, complexe protéique, lipoïdique et probablement aussi métallique élaborant dans sa périphérie un ferment qui reste probablement absorbé dans la périphérie lipoïdique, ferment qui donne la réaction microchimique des oxydases directes ou indirectes, et qui libéré par cytolyse peut passer dans le milieu ambiant. » Nos recherches récentes avec C. M. Laur ne changent rien à cette conception qui est admise d'ailleurs par les hématologistes étrangers. Un travail récent de Sehrt (Thiem-Leipzig, 1927) en apporte une démonstration éclatante en admettant que la granulation oxydasique des leucocytes granuleux a un noyau albumineux qui s'entoure de lipoïdes, phosphatides saturés ou non saturés

et avant tout cérébrosides. Alfred Neumann (1928) partage la même opinion et nous apporte l'appui de recherches importantes.

Après ces constatations on était en droit de chercher si au cours des maladies il pouvait se produire une modification de la charge leucocytaire en oxydase. On peut procéder de deux façons : évaluer la charge des leucocytes en granulations oxydasiques sur lame sèche, ou numérer à la chambre hématimétrique les cellules qui donnent la réaction. *A priori*, cette recherche devait aboutir à des résultats intéressants. Il n'en a rien été. La première technique que nous avons utilisée, après G. S. Graham, avec Pierre Mathieu nous a montré seulement une altération du pouvoir oxydasique des leucocytes au cours des maladies graves et généralement dans les heures qui précèdent l'agonie. La seconde technique nous a permis avec Raoul Fouin d'établir l'indice hématimétrique des peroxydases. Celui-ci s'élève dans les grandes infections et les suppurations, au cours du cancer, s'abaisse dans les anémies sérieuses et ne change pas dans l'ulcère de l'estomac, le tabès, la polynévrite alcoolique, l'artério-sclérose et les tuberculoses non ulcérées. Mais nous insistions sur l'incertitude de ces constatations.

Aperçu général sur l'activité des ferments leucocytaires.

On peut se demander si les ferments leucocytaires ont bien une activité durant la vie du leucocyte. Ne s'agit-il pas simplement de phénomène d'autolyse? On sait que l'autolyse met en jeu des phénomènes complexes de protéolyse, de lipolyse, de glycolyse, etc. Les diastases autolytiques sont, à peu de choses près, les mêmes diastases que celles que nous avons étudiées dans la série leucocytaire. Or, nous observons ces diastases dans les conditions où agissent les ferments autolytiques. On peut donc nous reprocher de n'avoir étudié que des phénomènes d'autolyse, *post mortem*, sans aucun intérêt pour la physiologie et la pathologie générales. Ces ferments pourraient être d'origine autolytique, constituer de simples éléments de la cadavérisation leucocytaire. En mourant, les leucocytes leur donneraient naissance et ils n'existeraient pas dans la cellule vivante. Il y a là un point particulièrement important à éclaircir à la lumière des faits. Dans une conférence faite sur invitation à Utrecht (mai 1924) à la 11ᵉ Algemeene vergadering de la Nederlandsche Algemeene Ziektekundige Vereeniging, nous nous attachons surtout à l'étude du ferment le plus actif des leucocytes qui est aussi le *principal ferment de l'autolyse : la protéase.*

a) *Les leucocytes polynucléaires contiennent un ferment protéolytique avant l'autolyse « in vitro ».* — Ce fait est indéniable, nous avons extrait de suppurations fraîchement recueillies un ferment protéolytique actif Le ferment existe donc, *in vivo*. Il nous est possible d'affirmer que, *in vivo*, ce ferment ne relève pas seu-

lement des morts cellulaires et cytolyses pathologiques qui se montrent dans toute suppuration, car les globules blancs du sang recueillis en suffisamment grande abondance permettent l'isolement chimique d'une zymase analogue.

Une seule raison d'ailleurs permettrait sinon, d'affirmer, du moins de soupçonner l'existence du ferment *in vivo* sur la cellule en pleine maturité : elle est fournie par la notion de la phagocytose, qui n'est en somme qu'une digestion figurée.

b) *L'autolyse « in vitro » à 37 degrés active et augmente l'action de ce ferment protéolytique.* — Nous avons comparé l'action de deux échantillons d'un même pus aseptique dont l'un avait séjourné vingt-quatre heures à 37 degrés et dont l'autre était resté à 55 degrés, température suffisante pour conserver le ferment, mais assez active pour empêcher l'autolyse. Le pus conservé à 37 degrés paraissait nettement plus actif que le pus conservé à 55 degrés.

c) *Le ferment protéolytique n'est pas spécifique.* — Les ferments autolytiques sont au contraire spécifiques. Jacobi a montré que les ferments de nature autolytique sont spécifiques pour les organes dans lesquels ils se développent. La protéose leucocytaire est exempte de spécificité. Nos expériences confirment entièrement celles de Fr. Muller à ce sujet. Le ferment isolé est mis à 60 degrés en présence de substance pulmonaire musculaire ou viscérale quelconque; en quelques jours la digestion se manifeste d'une façon indiscutable.

Ces arguments nous ont permis d'interpréter de la façon suivante la sécrétion diastasique par le leucocyte.

La cellule vivante élabore ses ferments, une partie seulement est extériorisée, une grande partie se fixe dans le corps cytoplasmique où les grains lipoprotéiques constituent des pivots d'adsorption. On comprend la raison de cette adsorption, de cette réserve diastasique; le leucocyte est par excellence la cellule phagocytaire, elle a besoin constamment d'une mise en charge fermentaire pour effectuer la digestion des masses incorporées. C'est donc une cellule en charge diastasique que la cellule vivante. Survient la mort. Cette force rétentionnelle disparait. Il y a libération diastasique, comme il y a éclatement granulaire. Le processus vital pour le leucocyte consiste dans cette charge fermentative. *L'autolyse, c'est l'émancipation anarchique des diastases cellulaires.*

Applications à la pathologie générale.

Quand nous avons effectué ces longues recherches sur les ferments leucocytaires, nous avons cherché à tirer un enseignement pour l'interprétation des phénomènes morbides. On peut certes nous reprocher d'avoir peut-être agrandi le

cadre de ces conclusions. Ce reproche ne tient pas devant l'analyse minutieuse des faits.

1° Les processus où intervient la protéase leucocytaire. — a) *Digestion gastrique.* — La part est incontestable, comme l'ont prouvé après nous les remarquables recherches du Pr M. Lœper et G. Marchal, même dans le milieu chlorhydrique gastrique.

b) *Leucocytose digestive.* — On ne peut encore rien dire sur l'intervention de la protéase leucocytaire dans la digestion au cours de la leucocytose digestive. C'est qu'en effet les leucocytes baignent dans du plasma et ce plasma contient un antiferment. De telle sorte qu'ils ne peuvent guère exercer leur action protéolytique qu'à leur voisinage immédiat et dans leur cytoplasma.

c) *Redissolution aseptique.* — Nous avons montré que la redissolution aseptique du caillot est en grande partie l'œuvre de la protéase leucocytaire, soit à cause de l'augmentation de la densité en leucocytes, soit à cause de la diminution de l'activité de l'anti-ferment protéolytique.

d) *Suppurations aiguës, détersion et réunion des plaies.* — Nous avons montré l'importance de la protéase leucocytaire dans la migration des abcès chauds, dans la liquéfaction des pus et dans la liquéfaction progressive des tissus mortifiés, dans la détersion des plaies. Tous ces phénomènes se rattachent étroitement à la protéolyse d'origine leucocytaire. Cette protéolyse est aussi la cause de l'impossibilité de réunir les plaies en suppuration dont les bourgeons charnus non abrasés conservent encore ce que nous avons nommé *leur manteau protéolytique.*

e) *Résolution de l'exsudat pneumonique.* — Avec Paul Baufle, (67) nous avons réuni tous les arguments basés sur la protéolyse des crachats et la peptonurie pour démontrer que la résolution de l'exsudat fibrineux pneumonique intra-alvéolaire s'opère par protéolyse et qu'il est l'œuvre des polynucléaires qui exsudent à ce niveau au moment de la crise pneumonique.

L'évolution du processus traverse trois étapes :

Dans la première, des phénomènes précritiques se produisent sous la forme d'une poussée de polynucléose sanguine, en même temps qu'une exacerbation thermique.

Dans la deuxième phase, les polynucléaires du sang subissent une chute rapide; ils se fixent, pour une grande partie, dans l'exsudat alvéolaire.

Enfin, dans la troisième phase après la défervescence thermique, l'expectoration, de rouillée qu'elle était, devient opaque; l'albumine qu'elle contenait diminue ; elle acquiert un fort pouvoir protéolytique et contient souvent des traces de peptones; d'autre part, les urines peuvent contenir des peptones et, quelquefois même, des traces d'un ferment tryptique. A mesure que se développent ces symp-

tômes, les signes cliniques de l'exsudat fibrineux s'espacent. En somme, au moment où disparaît l'exsudat, l'expectoration et les urines peuvent contenir des traces du ferment tryptique et des peptones; c'est plus qu'il n'en faut pour admettre que l'exsudat alvéolaire est, en partie, sinon totalement, transformé par digestion leucocytaire.

Plusieurs tracés et observations nous fournissent des exemples de ce processus. Nous montrons que dans les *pneumonies abortives* où la défervescence se fait avant le huitième jour et dont l'hépatisation n'est pas étendue, l'intensité des réactions chimiques de l'expectoration et des urines (ferment protéolytique, peptones) est subordonnée à l'étendue du foyer hépatisé. Les foyers peu denses, dont la résorption est précoce, ne s'accompagnent que de réactions très atténuées.

Dans les *pneumonies à défervescence tardive*, au contraire, ces réactions, au lieu de se répartir sur deux ou trois jours, s'espacent sur une durée de cinq à six jours. Dans les *pneumonies doubles*, c'est pendant plus longtemps encore que l'on peut observer de la peptonurie et du ferment protéolytique dans l'expectoration.

Il ne faudrait cependant pas croire que la présence des peptones et de ferment protéolytique dans l'expectoration autorise l'affirmation d'une résolution prochaine de l'exsudat; en effet, les pneumonies grises peuvent offrir les mêmes caractères. L'action digestive des leucocytes n'est pas diminuée au cours de l'hépatisation grise, ce n'est pas là qu'il faut chercher une des raisons de la mort. Les ferments leucocytaires, au contraire, dépassant leur but, l'afflux abondant des leucocytes dans le foyer hépatisé donne naissance à une grande quantité de ferment leucocytaire. Aussi la pneumonie grise est-elle parfois déliquescente, souvent friable.

Ces faits démontrent l'extrême complexité du processus réactionnel au cours de la pneumonie : or, si les ferments leucocytaires occupent un des premiers rangs parmi les facteurs de défense on ne peut nier l'association d'autres facteurs plus complexes; la guérison de la pneumonie est non seulement l'extinction d'une infection, c'est un bouleversement chimique général et local dont on ne possède encore que quelques fragments sur lesquels il est difficile de baser une thérapeutique véritablement spécifique et constamment active.

f) *Résorption des épanchements sanguins.* — La résorption des épanchements traumatiques résulte du même processus et les mêmes arguments surgissent de l'observation des faits.

g) *Le zymodiagnostic.* — Sous le nom de zymodiagnostic, j'ai proposé, avec Pierre Louis Marie, d'utiliser la recherche de la protéase leucocytaire pour le diagnostic des suppurations ou des exsudats. Au premier abord, l'étude des ferments leucocytaires fournit les mêmes renseignements que la cytologie, mais avec moins de précision. La cytologie, grâce au pourcentage, renseigne sur l'équi-

libre des formules leucocytaires : c'est un procédé quantitatif, tandis que la zymologie ne fait soupçonner que l'espèce leucocytaire dominante : c'est un procédé simplement qualitatif. En somme, l'étude des ferments ne serait d'aucune utilité, si le cytodiagnostic pouvait renseigner d'une manière constante. Mais ce cytodiagnostic peut se trouver en défaut, la morphologie cellulaire peut être altérée, les éléments difficiles sinon impossibles à reconnaître, c'est alors que la recherche des propriétés digestives pourra nous fournir des renseignements. De nombreux exemples peuvent être rapportés à l'appui de cette manière de voir, nous nous contenterons de la seule conclusion déduite de ces faits.

La cytolyse cellulaire est un obstacle au cytodiagnostic, mais elle n'entrave aucunement le zymodiagnostic. Quand on hésitera en face d'éléments très déformés en désagrégation cytolytique, quand les cellules sont très altérées, quand les noyaux des polynucléaires, entrant en condensation pycnotique, simuleront des lymphocytes bosselés, c'est alors que deux gouttes de culot déposées sur albumine coagulée trancheront le différend. L'apparition d'une dépression en cupule le lendemain permettra l'affirmation de la polynucléose.

Le zymodiagnostic protéolytique est positif quand il s'agit d'épanchement à polynuclaires : pleurésies aiguës, méningites cérébro-spinales, arthrite blennorragique, hémorragie méningée infectée secondaire. Il se trouve négatif, dans tous les épanchements chroniques : pleurésies chroniques tuberculeuses, ascite de cirrhose alcoolique, méningite syphilitique chronique, etc.

2° Les processus où intervient la lipase leucocytaire. — a) *Digestion gastrique.* — Loeper et Marchal constatent que après ingestion huileuse les leucocytes à prédominance mononucléaires appelés dans la cavité gastrique, non seulement activent notablement et accusent la lipolyse des ferments pancréatiques et de la bile, mais encore sont capables à eux seuls d'exercer une lipolyse manifeste de la monobutyrine et des graisses neutres.

Digestion lymphatique. — Plusieurs arguments militent en faveur de la prédominance des éléments de la série lymphatique dans l'assimilation des graisses. Il nous suffira de rappeler les expériences classiques de Rosenthal et Gruneberg : l'alimentation par les substances grasses entraîne une poussée de leucocytose; il ne s'agit pas d'une leucocytose à polynucleaires comme dans l'alimentation protéique, mais d'une leucocytose à mononucléaires où prédominent les éléments de la série lymphatique.

Les graisses sont assimilées par les voies lymphatiques. Si on fait absorber à des chiens des graisses colorées par des substances qui ne sont solubles que dans les graisses et ne peuvent être véhiculées que par elles, on retrouve ces graisses encore colorées dans le chyle, ce qui n'aurait pu se produire après la saponification,

qui, en détruisant la combinaison glycérique et en rendant les graisses solubles dans un milieu aqueux eût laissé dans l'intestin la matière colorante mise en liberté. On peut admettre que l'absorption des graisses se fait mi-partie sous forme de savons, mi-partie à l'état d'émulsion. Les leucocytes englobent dans les parois intestinales des sphérules de graisses émulsionnées. C'est ainsi que la graisse émulsionnée atteint ces ganglions où elle subit un dédoublement en acides gras et en glycérine. Cette action est l'œuvre du ferment lipasique.

c) *Défense antibaccillaire.* — Pendant plusieurs années, nous nous sommes attachés à l'étude du rôle des ferments leucocytaires dans la défense antituberculeuse.

Il est de règle de retrouver dans les pus tuberculeux non infectés et non modifiés par des injections médicamenteuses un ferment lipasique. Cette lipase du pus tuberculeux provient nécessairement des mononucléaires si abondants autour du foyer tuberculeux et qui normalement possèdent cette propriété digestive. Fontes à l'Institut Oswaldo Cruz arrive à une conclusion analogue dans des recherches contemporaines.

Il extrait, comme nous, des ganglions tuberculeux une tuberculo-cirase, qui, dissoute dans l'eau distillée, saponifie la graisse extraite du bacille à l'aide de la dissolution par le xylol suivie d'une précipitation dans l'alcool et fait apparaître des corps solubles dans l'alcool qui cristallisent par refroidissement en donnant un mélange de cristaux de palmitine et de stéarine.

Quelle est l'action de cette lipase sur le bacille de Koch? Nous l'avons jugée en recherchant les modifications morphologiques du bacille coloré à l'aide de la méthode Gram-Ziehl. *In vitro*, après vingt-quatre heures de séjour dans une solution de lipase active, les bacilles ne manifestent qu'une bactériolyse légère. Après le même temps de séjour dans une solution de protéase leucocytaire, ils conservent leur aspect normal. Par contre, si après vingt-quatre heures de séjour dans la lipase, les bacilles sont portés dans une solution de protéase, la bactériolyse est intense.

On peut conclure que *le bacille est protégé contre les ferments protéolytiques par son enveloppe cireuse;* lorsque cette enveloppe disparaît, le bacille est vulnérable. Or la lipase du pus tuberculeux joue le rôle de dissolvant de l'enveloppe cireuse; *elle sensibilise le bacille.*

Le pus tuberculeux, réchauffé par des injections modificatrices, contient pendant un certain temps à la fois de la protéase et de la lipase, mais rapidement la lipase disparaît pour faire place à la protéase des polynucléaires. A la phase du début de la réaction, quand les deux ferments coexistent, le pus possède un pouvoir bactériolytique évident *in vitro* sur les bacilles de Koch. Cette propriété peut, en partie, expliquer l'évolution de ces foyers tuberculeux vers la guérison.

Cette bactériolyse peut cependant ne pas être réalisée dans les foyers tuberculeux si les bacilles, profondément situés, échappent à l'action des ferments; c'est probablement le cas pour les tuberculoses profondes et viscérales. La tuberculose pulmonaire rentre dans ce cadre.

Cette influence des ferments sur la bactériolyse du bacille nous permet de considérer que la cause de la réaction lympho-conjonctive réside dans l'enveloppe cireuse du bacille. Cette envelope constitue au bacille une enveloppe de protection; l'organisme pour se défendre contre la pénétration microbienne doit nécessairement envoyer à sa rencontre les seuls éléments figurés capables de digérer les graisses, les éléments de la série lymphatique. Cette notion de l'adaptation défensive s'appuie sur plusieurs faits; réaction analogue produite par des injections de graisses extraites du bacille, de graisses non bacillaires, de bacilles morts, etc.

De plus, *les animaux dont la lipase est particulièrement active phagocytent détruisent et très rapidement les bacilles de Koch injectés.* Un exemple curieux nous est offert par la chenille de la mite d'abeille (*Galeria melonella*). Celle-ci possède une lipase qui dédouble non seulement la cire d'abeille, mais encore la cire extraite des bacilles de Koch. En quelques heures les bacilles injectés à ces chenilles sont détruits et l'animal peut continuer son cycle évolutif sans présenter le moindre trouble.

Ces expériences nous permettaient d'espérer une immunisation artificielle des Mammifères par l'éducation fonctionnelle de leur lipase; n'est-il pas démontré que les animaux traités par des corps gras (lécithine, huile) durant leur période de tuberculisation présentent une résistance extraordinaire? D'autre part, ne connaissons-nous pas l'influence favorable des absorptions massives d'huile de foie de morue dans le traitement des tuberculoses humaines? *Cet espoir d'une immunisation artificielle par injections de cire ou de graisses a été déçu*, nous n'avons pu, malgré de très nombreuses injections, réaliser l'immunisation complète et définitive des cobayes, à peine avons-nous obtenu une plus longue survie que celle des animaux témoins. Cet insuccès s'explique par ce fait que l'action thérapeutique, pour être complète, doit envisager l'excitation *double* des ferments lipolytiques et protéolytiques : dans nos expériences nous n'avons obtenu qu'une seule de ces excitations, l'autre nous manquait pour terminer l'action défensive (le cobaye en effet possède des polynucléaires très peu protéolysants).

Chez l'homme, certaines observations ont une valeur véritablement expérimentale sur ce processus de guérison. Telle par exemple celle que nous avons rapportée avec A. Coyon (58) :

Un jeune homme de dix-huit ans présente une pleurésie suppurée avec pneumothorax de nature tuberculeuse, comme le démontrent les inoculations au

cobaye. Cette pleurésie est de plus infectée par un staphylocoque très peu virulent. Telle association n'est pas pour nous faire envisager le pronostic sous un angle favorable. Cependant, l'évolution se fait progressivement vers la guérison complète. C'est qu'il s'est passé, sous l'effet de l'infection, une modification importante du pus : des polynucléaires y sont apparus et bientôt y pullulent, le pouvoir protéolytique antérieurement négatif devient positif. Le pus a donc cessé de posséder les réactions typiques du pus tuberculeux, il se réchauffe et se comporte comme un pus modifié par des injections iodoformées et créosotées. La protéase leucocytaire favorise la fonte des masses tuberculeuses, et les bacilles étant détruits la lésion évolue rapidement vers la guérison. L'infection staphylococcique a remplacé simplement l'injection modificatrice. Suffisamment atténuée pour ne pas se compliquer de réactions générales violentes et par là dangereuses, l'infection secondaire a suffi pour provoquer une réaction locale et congestive. Notre pleurésie qui menaçait de devenir chronique et torpide, à cause de l'absence de ferments digestifs qui en permissent l'assimilation et la résorption, était réactivée et dès lors les lésions tuberculeuses se trouvaient menacées à cause de leur moindre résistance.

Une conclusion pratique découle d'une telle constatation. Toutes les infections secondaires des suppurations tuberculeuses ne sont pas également dangereuses ; il en est au contraire qui peuvent jouer un rôle modificateur et favorable; *ces cas exceptionnels améliorent la lésion tuberculeuse comme l'injection modificatrice des abcès froids en favorisant l'arrivée des polynucléaires et la mise en liberté de leur protéase active*, dont le pus manifeste sa présence par l'analyse zymologique.

De nombreux travaux récents ont apporté une confirmation à nos idées qui remontent à dix-huit années : Bartel et Manfredi ont en particulier fait des expériences démonstratives sur l'action antivirulente pour le bacille de Koch des lymphocytes ou émulsions ganglionnaires.

3° Les processus où interviennent les oxydases leucocytaires. — Le rôle des *oxydases leucocytaires* est certain, tout en restant impossible à discriminer de l'ensemble des oxydations organiques. Dans certains phénomènes curieux, comme la *crise hémoclasique* à la suite des injections intraveineuses hétérogènes, il semble bien qu'il se produise une agglutination, puis une leucolyse des polynucléaires du sang, cette leucolyse met en liberté et diffuse leurs granulations, véritables pivots d'oxydation qui collaborent ainsi plus énergiquement à l'oxydation des aminoacides et des purines.

Dans les *échanges tissulaires*, l'action des oxydases leucocytaires est probable. La granulation leucocytaire peut fixer de l'oxygène et le libérer ensuite au contact des cellules immobiles. Il peut donc y avoir transport d'oxygène par l'intermé-

daire de ces oxydases qui le fixent sur les corps lipo-protéiques de la granulation. Cette influence s'accuse en pathologie à l'aide de deux processus : les *agglomération leucocytaires*, qui concentrent ces facteurs d'oxydation, et les *éclatements* qui libérant les granulations leucocytaires augmentent considérablement leur contact avec le milieu ambiant.

Vue d'ensemble. — Ainsi envisagé le leucocyte apparaît une véritable glande endocrine monocellulaire, comme le qualifie le Pr Chauffard dans la Préface de notre livre sur les « ferments leucocytaires ». Mais cette glande endocrine est plurifonctionnelle. Il n'est guère de fonction diastatique dont elle ne soit capable. Ces ferments ont une existence vitale et nous avons étudié l'intervention de certains d'entre eux dans des phénomènes de la vie physiologique ou pathologique.

On peut se demander les raisons de cette *richesse diastasique* du leucocyte, nous pensons qu'elle se subordonne étroitement à sa mobilité. Le leucocyte est une cellule éminemment mobile, mobile dans la circulation, mobile dans les tissus. Cette cellule mobile par excellence, par suite de l'extrême variabilité de ses contacts tissulaires ou humoraux, subit une différenciation. C'est une différenciation multiple, d'une extrême complexité, avec certaines spécialisations imparfaites, oxydases et protéases pour les leucocytes de la série granuleuse, lipase pour les leucocytes de la série lymphatique. Le leucocyte reste plurifonctionnel, contrairement aux glandes digestives qui, suivant leurs étages. s'orientent dans une fonction dominante, hydrolyse de l'amidon pour les glandes salivaires, peptonisation des protéines pour la muqueuse gastrique, protéolyse complète et lipolyse pour le pancréas. Cette différenciation des glandes digestives apparaît comme la conséquence logique de la fixité à un étage donné. Le tube digestif est divisé en départements diastasiques. On ne peut voir le même fait pour les groupements leucocytaires. Les fonctions sont multiples, les spécialisations imparfaites, probablement par suite de la mobilité de ces cellules, qui les a orientées vers une fonction complexe, comme sont complexes les circonstances ou les ambiances où elle aura à se manifester. Réaction contre les passages de substances imparfaitement élaborées par la digestion entérale, protéines, hydrates de carbone, graisses, etc., réaction contre les pénétrations toxiques par les oxydases, les protéases, réaction contre les infections par les oxydases, les catalases et réductases, les protéases et lipases. La défense organique incombe aux leucocytes, ce sont des barrières mobiles de protection tissulaire. Le leucocyte se porte au-devant des attaques, et c'est ainsi que la mobilité leucocytaire explique que par suite d'une évolution phylo et ontogénique, il se soit fait une différenciation diastasique si riche, si vaste, encore si peu connue des leucocytes du sang et des tissus.

LES FERMENTS DU SÉRUM ET FERMENTS DE DÉFENSE

(126, 132, 134, 135, 137).

Le début de nos recherches sur les ferments de défense du sérum remontent à 1907. En étudiant les hépatotoxines obtenues chez l'animal après injections répétées nucléo-protéides hépatiques du foie d'espèces étrangères ou de même espèce, nous étions arrivé à déceler par une réaction de fixation sur un antigène de nucléo-protéide de foie l'existence d'un anticorps fixant le complément. Cet anticorps apparaît aussi dans le sérum du lapin auquel on injecte les extraits de son propre foie recueilli par résection partielle aseptique.

Sur l'homme en utilisant comme antigène l'extrait de foie humain recueilli avec l'autolyse, nous avons de même décelé un anticorps hépatique chez les sujets en pleine insuffisance hépatique comme on en observe à la phase terminale des cirrhoses. Nous avions résumé ces constatations par cette phrase : « Le malade ne défend plus son foie, il se défend contre son foie. »

Nous avons cherché à utiliser la méthode de dialyse d'Alderhalden pour mettre en évidence cet anticorps. On sait que cette méthode met en contact dans des tubes rigoureusement éprouvés le sérum du malade et une albumine lavée et bouillie d'un organe défini, le tube plonge dans de l'eau distillée, c'est dans celle-ci que l'on cherche par la réaction de la ninhydrine au bout d'un certain temps la présence des peptones des amino-acides dialysés. Si la réaction est positive, c'est que le sérum contenait un ferment protéolytique spécifique pour l'albumine de l'organe envisagé. Nous avons éprouvé ainsi des albumines de foie, de rein, de corps thyroïde, etc. Le ferment des insuffisances hépatiques digère les protéines hépatiques et accessoirement les protéines rénales. C'est incontestablement un ferment de défense dans le sens que nous lui avions donné en 1908.

Avec le Pr Albert Robin et Jean Broussolle, nous avons montré que dans les ictères aigus, simples, infectieux ou lithiasiques, il n'existe, en général, pas de ferment de défense; dans les ictères chroniques, le ferment de défense est plus fréquent, mais non constant; enfin dans les cirrhoses, il n'apparaît que passagèrement, au moment des périodes de dégénérescence hépatique. Chez les sujets indemnes de lésions hépatiques, la réaction est toujours négative. Ce ferment de défense n'est pas toujours spécifique pour l'albumine de foie. Mais il rend compte des périodes d'aggravation qui surviennent au cours des affections hépatiques.

A l'époque où ces ferments de défense furent découverts, la vague en fut telle que l'on eut tendance à chercher dans cette réaction un procédé de diagnostic général. Nos constatations avec les protéines hépatiques nous avaient démontré l'absence d'une spécificité étroite. Avec Œttinger et Pierre Louis Marie nous nous

sommes attaché à rechercher dans le sérum des cancéreux un ferment de défense contre les protéines du cancer. Nos résultats nous ont permis d'éteindre des enthousiasmes trop faciles.

La valeur de la réaction n'est pas absolue. Dans les cancers du tube digestif, la réaction est positive dans les deux tiers des cas, négative dans un tiers. Dans les affections non cancéreuses, la réaction est positive dans un tiers des cas, négative dans un tiers. De telles constatations sont insuffisantes pour baser sur elles une technique diagnostique.

Dans une revue d'ensemble, nous avons opposé les ferments de défense avec la protéase des leucocytes. La première est en quelque sorte spécifique; la seconde ne l'est pas. Mais la protéase leucocytaire explique les erreurs de la réaction dialysante d'Abderhalden.

LA MORPHOLOGIE DU LEUCOCYTE VIVANT

(211, 213, 231, 309).

Ayant pendant de longues années étudié les leucocytes du sang et des suppurations par colorations vitales au Soudan III et au bleu de Nil, nous avons avec le Pr Pierre Delbet ainsi fixé les caractères de la vitalité du leucocyte :

1° *Les noyaux ne se colorent pas* par le colorant bleu, contrairement aux leucocytes morts.

2° *Il existe des grouillements granulaires.* — L'incolorabilité du noyau, durant la vie de la cellule, contraste avec la colorabilité légère des fines granulations protoplasmiques. Celles-ci se colorent en bleu pâle. Si on examine une préparation fraîche de sang, on voit très bien les leucocytes polynucléaires du sang avec leurs noyaux incolores et leurs fines granulations bleuâtres. Fixons avec soin un de ces leucocytes granuleux, nous remarquons en un point de son protoplasma qu'il se produit des mouvements, les fines granulations sont animées de *mouvements browniens.* Ces mouvements browiens granulaires sont rarement dans les leucocytes du sang assez étendus pour former, comme dans les leucocytes du pus, ce que nous avons appelé les *grouillements.*

Le leucocyte vivant du pus n'a pas une vitalité analogue à celle du leucocyte du sang. *Il est beaucoup plus actif.* Le leucocyte du sang a peu de granulations mobiles, celui du pus au contraire a souvent un, deux ou même quatre foyers de « grouillement » dans l'étendue de son protoplasma. Quand, après quelques heures, la cellule du pus va entrer en agonie, elle va y entrer en quelques sorte progressivement. De quatre foyers au départ, il n'en reste que deux après trois heures

entre lame et lamelle, puis qu'un après cinq heures et ce dernier s'immobilise, granulation par granulation. Nous avons souvent assisté à cette agonie de la cellule en admirant sa résistance et cette immobilisation progressive si lente à se produire pour une cellule éloignée depuis longtemps de tout foyer nutritif.

3° *Le leucocyte vivant émet des pseudopodes.* — Dans le sang, les leucocytes le plus souvent sont rarement animés de mouvements. Nous avons cependant vu des leucocytes du sang qui entre lame et lamelle poussaient des pseudopodes, les retiraient, en poussaient d'autres et toujours avec ces mouvements insensibles et en bavure qui signalent l'amiboïsme. Le pseudopode du polynucléaire du sang est analogue en tous points au pseudopode de l'amibe. Il est réfringent et contraste avec le corps granuleux de la cellule.

Dans quelques cas nous avons vu glisser dans ce pseudopode des granulations d'ailleurs peu nombreuses et qui paraissaient animées de mouvements. En somme, le pseudopode du leucocyte sanguin nous a presque toujours paru réfringent et homogène.

Le pseudopode de la cellule du pus a une constitution toute différente. Au lieu d'être réfringent et morphologiquement distinct du cytoplasma, avec un aspect de boules arrondies poussant « en bavure », il est granuleux, de même structure que le reste du corps leucocytaire et prend le plus souvent un aspect en pointe, en tige et en racine. Rien n'est aussi curieux que ce fonctionnement si différent de deux éléments qui sont somme toute les mêmes dans deux circonstances différentes. Observons le leucocyte du pus, le pseudopode poussera toujours au voisinage direct d'un foyer de grouillement. La délimitation du leucocyte est difficile à constater à ce niveau, quelques granulations très actives, excessivement mobiles, passent à côté du leucocyte, semble-t-il, comme si la cellule était rompue. Puis ces granulations excentriques et centrifuges augmentent en nombre, ce qui paraissait une exode devient en réalité une pointe reliée au corps du leucocyte et où un tourbillon actif agite toutes les granulations. C'est ainsi que part le pseudopode. Il augmente d'épaisseur, s'étend, se replie, s'adapte aux pressions qu'il doit supporter, puis se rétracte, disparaît tandis qu'un autre se forme dans une région voisine. Durant toute cette transformation le grand foyer de grouillement de la cellule est le pseudopode et sa base. Le plus souvent les granulations du pôle opposé de la cellule sont immobiles ou paresseuses. C'est à ce niveau que l'on retrouve, quand il en existe, des enclaves. Mais nous avons vu dans quelques cas, quand le pseudopode s'est étendu, au moment où glissent à son intérieur les granulations leucocytaires du segment correspondant, quelques petites enclaves voisines être entraînées et passer dans le pseudopode.

En somme, le leucocyte polynucléaire vivant du pus nous paraît posséder une bien plus grande activité que le leucocyte polynucléaire du sang. La multiplicité

des foyers de grouillement granulaire, la mobilité pseudopodique en sont à notre avis les arguments principaux.

Avec André Jamin (309) nous avons étudié la résistance du pseudopodisme du leucocyte du sang dans des solutions du chlorure de sodium et de chlorure de magnésium. A taux équivalents les solutions sont douées de propriétés analogues, mais les solutions de chlorure de magnésium à concentration égale semblent plus favorables au pseudopodisme leucocytaire que les solutions de chlorure de sodium. Pour les pseudopodes, les taux des solutions magnésiennes favorables sont entre 8 et 9 grammes de sel anhydre et entre 10 et 12 grammes de sel hydraté.

L'étude de ces réactions vitales des leucocytes nous a permis schématiquement d'apposer :

Leucocytes « jeunes ». — Le leucocyte « jeune » du pus est celui qui, vu en coloration vitale, possède un protoplasma dont les fines granulations sont presque toutes animées de mouvements réalisant le « grouillement ». Dans tout le cytoplasme jeune, nous voyons un ou plusieurs centres de « grouillement ». Le noyau est double ou triple, bien transparent avec l'ombre à peine visible des grains de chromatine. Pas de grains chromophiles, ni d'enclaves soudanophiles. Parfois une ou deux bactéries phagocytées. A la coloration au panchrome après fixation, les granulations neutrophiles sont encore visibles en grand nombre.

Leucocytes « vieux ». — Il a un noyau incolore puisqu'il est vivant, mais il n'a qu'un foyer de grouillement et souvent dans un prolongement pseudopodique. Son noyau a plus de quatre lobes le plus souvent. Le protoplasma est chargé d'enclaves chromo et soudanophiles. Le nombre de fines granulations a notablement diminué. Les bactéries phagocytées ne sont pas rares et parfois en grand nombre dans le même élément. Sur les préparations au panchrome, souvent le leucocyte a éclaté, s'il est entier on remarque qu'il a peu de granulations neutrophiles, que le noyau est en caryolyse ou en pycnose, qu'il existe des bactéries incorporées.

Leucocytes « morts ». — L'immobilité des granulations, la colorabilité du noyau en sont les caractères principaux en outre des caractères prémortels du leucocyte jeune ou vieux.

Leucocytes « autolysés ». — Sur les préparations vitales on remarque la coloration diffuse bleu azur, les amas réfringents intracytoplasmiques, la distension du noyau qui se colore, sur les préparations fixées la cytolyse profonde avec caryolyse.

*
* *

Nous avons d'autre part étudié les enclaves chromophiles et soudanophiles du leucocyte particulièrement dans le pus. Nous avons montré que les enclaves

chromophiles avaient souvent pour origine la fusion de granulations neutrophiles qu'elles traduisaient une dégénerescence cellulaire et qu'elles se transformaient en enclaves soudanophiles par une altération que l'on connait dans certaines mitochondries, les mitochondries hépatiques par exemple. Le leucocyte qui s'altère entre donc dans une série de phases successives d'altération qui permettent de suivre son degré de vitalité.

Dans le pus, les altérations leucocytaires décelahles par la méthode vitale sont encore plus fréquentes et nous avons, avec le professeur Delhet, classé ainsi les influences qui s'exercent sur le leucocyte du pus.

Facteurs de vitalité : écoulement ahondant du pus, hon drainage, infection pyogène, lavages irritants à faihle dose, lavages au liquides leucophylactiques, en particulier le chlorure de magnésium à 12, 1 p. 100.

Facteurs de mortalité : écoulement minime, stagnation, infection putride, lavages antiseptiques forts, irrigation aux hypochlorites, aux solutions hypertoniques.

Facteurs d'autolyse : stagnation dans le drain, sous la compresse, mauvais drainage.

HISTO-PATHOLOGIE HÈPATIQUE

Toute étude expérimentale doit être solidement consolidée sur la connaissance de l'histologie normale. Tout en étudiant les altérations du parenchyme hépatique, nous avons fait l'analyse histologique normale des cellules hépatiques des vertéhrés et l'ensemhle de nos constatations hihliographiques et personnelles a été réuni dans notre livre sur « La cellule hépatique particulièrement chez les Mammifères et chez l'Homme », (nº 94).

La cellule hépatique normale. — A l'époque où nous avons entrepris sous la direction du Pr Regaud cette étude d'histologie il régnait dans les notions d'histologie fine sur la cellule hépatique une confusion décourageante.

Nous nous sommes reporté aux études originales pour fixer les descriptions classiques et à la lumière de notre expérience personnelle nous avons entrepris une étude critique et une classification des faits antérieurs. Dans cette étude, nous nous sommes le plus possihle maintenu dans lo domaine hiologique en étudiant, autant que possihle, la cellule hépatique à l'état statique et à l'état dynamique. La physiologie et la physio-pathologie se trouvaient alors faire corps avec l'histologie. Nous n'avons pas conservé la cloison quelque peu artificielle qui sépare la hiologie normale de la pathologie. Ainsi comprise, c'est-à-dire comme un assemblage de

faits morphologiques et physiologiques, normaux, expérimentaux et pathologiques, notre étude de la cellule hépatique se trouve essentiellement médicale.

Résumer ce travail nous entraînerait dans trop de détails, nous nous contenterons de signaler les points qui nous ont paru surtout intéresser la pathologie médicale. La cellule hépatique est un élément dont la différenciation en cellule à sécrétion interne s'est faite au cours du développement après une période où elle

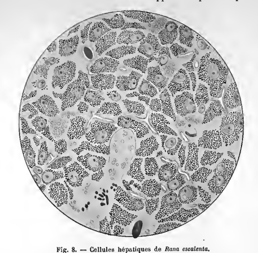


Fig. 8. — Cellules hépatiques de *Rana esculenta.*
L'animal étant à jeun, les cellules sont petites et paraissent remplies par de petites granulations réparties uniformément dans le corps de la cellule. Fixat-osmique. Color = fuchs., acide picrique (d'après Altmann, 1894).

présentait tous les caractères d'une cellule à sécrétion externe. Nous avons montré que les différenciations cytoplasmiques dénommées soit granula, soit plasmosomes, soit mitochondries, constituent des mêmes éléments : leur constitution est celle des lipoïdes phosphorés ou phosphatides. Histologiquement, l'expérimentation permet de considérer ces éléments comme des « pivots d'attraction » sur lesquels se fixent des substances aussi dissemblables que les graisses neutres, le glycogéne, le pigment ferrique et les substances toxiques. Ces mêmes éléments jouent aussi un rôle dans la sécrétion biliaire et dans les modifications qui surviennent au cours de la digestion.

En cours de description, signalons l'emploi d'une technique nouvelle au tannage bichromaté pour la recherche du glycogène hépatique (n° 42). Après ce tannage suivi de chromisation, le glycogène devient insoluble et peut être coloré sous forme d'amas sphériques nettement isolés.

La cellule hépatique est d'une extrême fragilité à toute action nocive. A tel point que même durant la prise de pièces normales, on peut observer des cellules hépatiques à forme étoilée et foncée que certains auteurs ont considérées comme un deuxième type de cellules normales et qui en réalité ne constituent qu'une figure

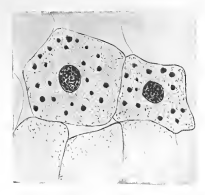


Fig. 9. — Cellules hépatiques d'axolotl. Gross. : 960 diamètres.

dégénérative. L'apparition des figures dégénératives se fait avec une telle rapidité après la mort que tout examen histologique à l'autopsie se trouve entaché d'erreurs. Mais cette cellule est susceptible de régénération : en particulier nous insistons sur la multiplication par karyokinèses qui se montre au bord de tout foyer dégénératif à la période de réparation.

Plus loin, nous démontrons que les canalicules biliaires intracellulaires décrits par Browicz et Holmgren résultent de vacuolisations canaliculées de la cellule et ne correspondent en aucune façon à une différenciation préformée. Les altérations des canalicules intercellulaires nous ont donné l'occasion de signaler le rôle qu'on est en droit de leur faire jouer dans le déterminisme des ictères hépatiques.

Nous voyons en somme que dans ce travail nous nous sommes efforcé d'associer à l'étude de l'histologie pure des applications physiologiques et pathologiques qui en doublent l'intérêt médical.

Modifications physiologiques et altérations pathologiques.

Dans le but de compléter nos recherches d'histologie pathologique, nous avons étudié successivement les variations morphologiques de la cellule hépatique en physiologie pathologique chez les Batraciens et chez les Mammifères.

a) Chez les Batraciens. — Les *Batraciens* (n° 45) (axolotl, salamandre terrestre, triton, grenouille), présentent des cellules hépatiques qui, par les dimensions de

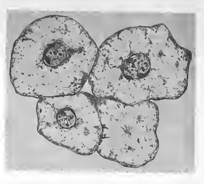


Fig. 10. — Cellules hépatiques du cobaye normal sans le chondriome. Fixation : Lindsay. Gross. : 960 diamètres (double grandeur).

leur cytoplasma et de leur noyau, par la simplicité de leur structure, et aussi par la schématisation de leurs groupements offrent un matériel d'étude particulièrement précieux. Utilisant différentes techniques de fixation pour étudier l'état du glycogène de la graisse et des substances albuminoïdes, nous avons distingué deux étapes successives d'altérations à la suite d'intoxications variables telles que chloroforme ou huile phosphorée.

Dans la première, la cellule traduit ses altérations sous la forme d'une hyperplasie notable du noyau qui peut doubler de volume, sous la forme d'un épuisement progressif des réserves glycogéniques avec rétraction de la cellule, enfin sous la forme d'une transformation granuleuse des filaments mitochondriaux. Si l'intoxication est produite à l'automne, la cellule se transforme rapidement et en quelques jours prend l'aspect de la cellule de fin d'hiver après l'épuisement physiologique de l'hibernation.

Dans la deuxième étape, le noyau subit une dégénérescence caryorrexique (rupture de la chromatine) et les granulations protoplasmiques inégales subissent une dégénérescence graisseuse concentrique avec centre lipoïde.

En résumé, la *dégénérescence cellulaire débute par l'épuisement des réserves* et par une phase d'hyperplasie nucléaire pour aboutir, en fin de compte, à la transformation granuleuse à la suite de laquelle chaque granulation dégénère pour son

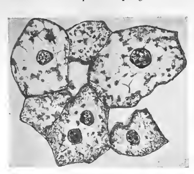


Fig. 11. — Cellules hépatiques du cobaye en légère surcharge glycogénique sans le chondriome. Gross. : 960 diamètres.

propre compte, tantôt subissant l'évolution graisseuse complète, tantôt conservant le caractère des formations lipoïdiques.

b) Chez les Mammifères. — En même temps que le Pr Policard (de Lyon) et avec des constations analogues nous avons étudié les modifications et altérations du chondriome chez les Mammifères (n° 66) de façon à saisir les parentés qui unissent les granulations ou granulas d'Altmann avec les formations filamenteuses ou bacilliformes appelées encore mitochondries.

Normalement, l'évolution physiologique paraît s'accompagner d'une transformation du chondriome. A la suite d'injection d'hémoglobine, la cellule hépatique entre en hyperfonctionnement, puisque la sécrétion biliaire augmente. Durant cette phase d'hyperfonctionnement, les formations bacilliformes s'arrondissent et se transforment en granula. Au début des altérations toxiques, on assiste de même aux mêmes modifications avant la fonte des granulations. A ce point de vue les altérations cellulaires des Mammifères se rapprochent des altérations cellulaires des Batraciens : au début de l'intoxication, l'altération pathologique présente une analogie complète avec la modification physiologique. Il semble que l'intoxication

provoque, de la part de la cellule, une réaction passagère qui reproduit certains stades physiologiques. Mais l'aspect normal du chondriome au repos, et en dehors de toute altération, nous semble résider dans l'aspect du chondriome hacilliforme.

De ces constatations sur les Batraciens et sur les Mammifères nous arrivions

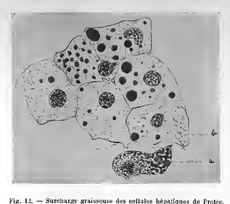


Fig. 12. — Surcharge graisseuse des cellules hépatiques de Protée.
a) Cellule à pigment;
b) Cellule hépatique avec surcharge graisseuse mise en évidence par l'acide osmique. Gross. : 540.

à cette conclusion que le déhut de l'altération pathologique pouvait simplement reproduire morphologiquement des apparences d'étapes physiologiques différentes.

Les altérations précoces de la cellule hépatique (9, 30, 276, 325).

Le déhut de nos recherches sur ce sujet remonte à 1906. Dès le déhut de nos recherches toute notre attention s'est portée sur les précisions techniques. Étudier les dégénérescences cellulaires du foie n'était pas faire œuvre nouvelle. Nombreuses furent les recherches dirigées vers ce hut. Elles ne devaient pas nous décourager, car notre intention n'était pas de nous borner à une pure étude histologique : l'histologie n'était pour nous qu'un moyen de suivre la marche d'un processus biologique; à chaque pas elle nous faisait assister aux altérations de la vie cellulaire, elle nous ouvrait donc la voie de la biologie expérimentale. Grâce à l'histologie, nous espérions pénétrer le cycle des altérations morhides du foie.

Nous n'insisterons pas sur nos nombreux essais de technique, ce fut la période

d'hésitation de notre travail, ce ne fut pas la plus courte. Ayant en main une technique sûre, aussi fidèle que possible, nous pouvions aborder l'étude histologique nouvelle puis pathologique de la cellule hépatique.

Dans son aspect normal, cette cellule nous apparaissait avec un cytoplasma très finement réticulé, son aspect général affectait une disposition claire. Gilbert et Jomier, en même temps que nous, faisaient la même constatation. Ici, nous tenons à ajouter une explication nécessitée par des discussions de la Société de Biologie. M. le Pr Rathery (1908), puis MM. les Pr Mayer, Rathery et Schœffer (1909), utilisant une technique différente de la nôtre, décrivaient la cellule hépatique comme un élément bourré de granulations; ces granulations (granula d'Altmann ou mitochondries) donnaient un aspect différent à la cellule. Il s'agit d'éléments dont notre fixateur ne permettait pas la conservation. Mais comme nous l'avons fait remarquer à la Société de Biologie, malgré cette divergence dans la structure normale, les altérations atrophiques, que nous avons étudiées avec notre technique, sont analogues à celles que Mayer, Rathery et Schœffer ont décrites plus tard sous le nom de dégénérescence par « homogénéisation ». Des études de contrôle que nous avons entreprises autorisent une affirmation définitive sur l'analogie des deux processus. Si donc les altérations que nous avons étudiées restent intangibles dans leur évolution et leur déterminisme, les résulats de nos expériences conservent toute leur valeur, et la preuve nous en est fournie par de nombreuses expériences confirmatives reproduites en France ou à l'étranger.

Ces altérations de la cellule hépatique peuvent ainsi se classer :

1° Condensation granuleuse acidophile;

2° Dégénérescence granuleuse atrophique, avec lésion du noyau;

Dégénérescence atrophique, acidophile, amorphe avec vacuolisation.

1° *Condensation granuleuse acidophile.* — Dès le début de ces altérations, la cellule hépatique prend une teinte plus foncée; celle-ci tranche nettement sur l'aspect clair de cellules voisines La charpente cytoplasmique s'épaissit, les granulations paraissent se multiplier. Ainsi, la cellule devient granuleuse et son acidophilie explique sa coloration foncée.

2° *Dégénérescence atrophique avec lésion du noyau.* — Le deuxième stade ne demande pas pour apparaître une longue action toxique, quelques minutes suffisent pour imprimer sur la cellule hépatique la marque d'une profonde atteinte.

Le cytoplasma continuant son évolution atrophique, pressé entre les cellules avoisinantes, prend bientôt un aspect caractéristique que l'on peut dénommer « l'aspect étoilé ». C'est généralement une étoile à quatre pointes, quelquefois à trois. Plus l'atrophie s'accuse, plus cette étoile est étouffée entre les cellules saines. L'acidophilie augmente à mesure que se rétrécit la cellule.

Le point important, qui signale cette période de dégéuérescence, réside dans l'atrophie du noyau.

3° *Dégénérescence atrophique, amorphe avec vacuolisation.* — Nous avons vu apparaître dans la cellule des vacuoles claires en même temps que dans le corps même du cytoplasma se montraient des petits grains de graisse.

Le cytoplasma est devenu amorphe. Il a perdu son aspect granuleux. Son

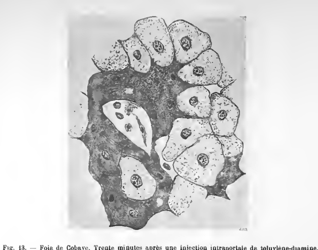


Fig. 13. — Foie de Cobaye. Trente minutes après une injection intraportale de toluylène-diamine. A côté des cellules arrondies et claires, on remarque l'abondance des cellules sombres. Ces cellules sombres présentent une forme étoilée. On voit les différents stades de l'évolution histologique : condensation granuleuse, puis dégénérescence granuleuse avec pycnose du noyau (N. Fiessinger, 1908).

affinité colorante n'est plus seulement portée vers les teintures acides, mais vers toutes les teintures en général, sans distinction de propriétés chimiques. A son dernier stade, cette cellule dégénérée s'effile entre les cellules voisines, elle n'est bientôt qu'une ligne chromophile.

Nous regrettons d'avoir à entrer dans ces détails cytologiques, c'est uniquement dans le but de comparer ces dégénérescences à l' « homogénéisation » de MM. les Prof. Mayer, Rathery et Schœffer (1909). Dans le 1er degré, ces auteurs signalent l'augmentation de volume des granulations; dans le 2e les granulations

se condensent et se colorent fortement; dans la 3[e] cellule devient « irregulière, ratatinée, étoilée ». Elle se colore de façon uniforme, et très fortement. « On constate de grosses lacunes incolores. » L'analogie des deux dégénérescences est sinon complète du moins frappante, et nos conclusions ne sont aucunement modifiées dans leurs grandes lignes par les recherches de ces auteurs. La preuve d'ailleurs, ils nous la fournissent en confirmant nos observations au sujet de l'altération cadavérique et de la fragilité cellulaire en face des intoxications.

Immédiatement après la mort, la cellule entre en dégénérescence granuleuse sous l'effet des phénomènes autolytiques. Cette altération est si précoce, que nous pouvions conclure *que l'étude histologique du foie à l'autopsie vingt-quatre heures après la mort exposait à des erreurs nombreuses.* Quand nous avons voulu étudier les altérations du foie humain, nous avons donc toujours eu recours à des prises d'organes dans les deux heures qui suivaient la mort.

Telles étaient nos premières constatations. Nous avons eu ultérieurement, en employant la méthode de Regaud, qui permet la conservation du chondriome, l'occasion de montrer les étapes des altérations du chondriome en étudiant sur la souris les altérations provoquées par les inhalations de tétrachloréthane avec Maurice Wolf et par les injections d'extraits de *Mitylus edulis* avec André Ravina.

Les formations mitochondriales subissent deux genres de transformation :

Dans un premier type, après transformation de la mitochondrie en granula, on voit les granula se serrer, la cellule prend en masse l'hématoxyline au fer et en même temps elle subit une rétraction atrophique, avec ou sans petite vacuolisation, qui lui donne sous la pression des cellules saines voisines, une forme étoilée. Cette dégénérescence reproduit le type précédent.

Mais dans un deuxième type, on observe à la fois une raréfaction et une augmentation inégale de volume des mitochondries. C'est le phénomène de la chondriolyse. La cellule perd ainsi lentement ses granula et prend un aspect trouble uniforme sans affinité notable pour l'hématoxyline au fer et se creuse souvent de vacuoles graisseuses.

Ces altérations cellulaires ne peuvent s'immobiliser, elles continuent leur évolution vers la destruction complète ou vers la régénérescence.

La *destruction cellulaire* entraîne deux processus de réparation compensatrice : l'hypertrophie compensatrice et les karyokinèses.

Dans un foie qui vient d'être l'objet d'une poussée de dégénérescence parenchymateuse se produit toujours une compensation par l'*hypertrophie cellulaire.* Ces cellules hyperplasiées de grandes dimensions possèdent toujours un cytoplasma d'aspect normal, finement structuré, et un ou deux noyaux particulièrement tuméfiés. Il semble logique d'en faire l'expression d'une hypertrophie compensatrice (Chauffard).

Les *karyokinèses* se retrouvent dans les mêmes circonstances. Une intoxication souvent courte, d'une durée de 4 ou 5 jours, suffit, lorsqu'elle n'est pas trop massive, pour faire apparaître des figures de karyokinèse. Celles-ci se voient dans la région des cellules saines et au voisinage de foyers altérés. Hypertrophie compen-



Fig. 14.
Cellule à chondriome normal.

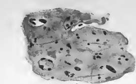


Fig. 16. — Cobaye 15. Traité par trois injections sous-cutanées d'extrait glycériné de *Mitylus edulis* (3 cm³ en trois jours). Aspect des lésions au centre du lobule : raréfaction des mitochondries dont certaines se réunissent en grosses masses (plastes), conservation de l'intégrité nucléaire. Figure de mitochondriolyse.





Fig. 15. — Évolution des lésions dégénératives du chondriome. Homogénéisation atrophique. Mitochondriolyse.

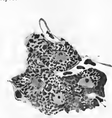


Fig. 17. — Souris 6. Traitée par trois injections sous-cutanées (1 cm³ en trois jours) d'extrait glycériné de *Mytilus edulis*. Congestion diffuse. Lésions parenchymateuses minimes. Le chondriome est conservé sous forme de courts filaments (chondrioconte) ou sous forme de granules. Le dessin montre des cellules normales avec leur chondriome normal.

satrice et karyokinèse traduisent donc le processus de réparation cellulaire de voisinage.

Dans l'intoxication de la souris au tétrachlorétbane, nous avons observé des mitoses atypiques, à trois pôles comme on en observe dans certaines tumeurs.

Supposons, au contraire, que la dégénérescence cellulaire ne s'accuse point jusqu'à la mort définitive de la cellule hépatique : alors si l'action toxique s'arrête, il se produit une *régénération* des cellules malades.

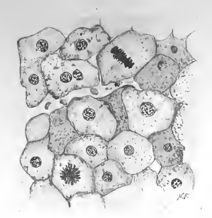


Fig. 18. — Figures de karyokinèse (plaques équatoriales).
Foie de cobaye intoxiqué par des injections sous-cutanées de chloroforme
La région est voisine d'un foyer de nécrose massive. (Gross : 870 (N. Fiessinger, 1908).



Fig. 19. — Quelques types de mitoses observées dans le foie de la souris intoxiquée par le tétrachloréthane (N. Fiessinger et Wolf).

Certaines conditions nous paraissent nécessaires pour que cette régénérescence se produise. Il faut que le noyau ne soit pas altéré et que la cellule ne soit pas parvenue à un haut degré d'atrophie. Cette régénérescence se comprend quand on sait combien la dégénérescence granuleuse est subordonnée au début à des troubles de l'équilibre osmotique La notion de cette fragilité cellulaire entraîne l'idée d'une facilité de réparation sur place, par simple rétablissement d'un équilibre entre les milieux cellulaires et extra-cellulaires.

La cellule hépatique, malgré son activité propre et sa résistance, obéit en effet aux lois de l'*osmose*. Une solution saline, pour lui être indifférente, doit être en équilibre osmotique.

Ainsi les solutions de chlorure de sodium peuvent ne pas être inoffensives pour les cellules hépatiques. Leur action se traduit au contraire par des altérations évidentes de la charpente cytoplasmique sous la forme de condensation granuleuse. Ces altérations dépendent du titrage de la solution, et surtout de l'élévation ou de l'abaissement de son point cryoscopique.

Nous démontrons ultérieurement que dans l'influence nocive des toxiques, il faut réserver une part à l'osmonocivité. La toxicité hépatique de l'*huile phosphorée*, *du chloroforme*, *de l'alcool*, *du sublimé*, *de la toluilène diamine*, des inhalations de *tétrachloréthane* et des injections d'extrait de *Mitylus edulis*, nous fait constater la précocité surprenante des altérations. C'est souvent après une ou deux heures que se manifestent les dégénérescences hépatiques. Même précocité des altérations quand, au lieu de ces toxiques, nous avons recours aux *injections de sérum d'anguille*, *aux injections d'hémolysine* artificielle ou d'*hépato-toxines*. Même précocité d'altérations après les *injections de bacilles d'Eberth*.

Qu'il s'agisse donc d'infection ou d'intoxication, la *cellule hépatique se montre d'une remarquable fragilité*. Rapidement elle subit l'empreinte du toxique, son cytoplasma se condense, son noyau s'altère, elle entre en dégénérescence. A la base de certaines de ces évolutions morphologiques, *il est possible de placer le rôle des actions osmotiques sans qu'il soit possible actuellement d'en fixer la part exacte*.

Cette fragilité cellulaire n'est pas également répartie. Les cellules hépatiques n'opposent pas toutes la même résistance. Il existe non seulement des zones fragiles, mais encore des cellules fragiles.

Les zones les plus fortement intéressées se localisent autour de l'espace porte. C'est au voisinage des vaisseaux qui apportent l'agent toxique, que se montrent les premières altérations. Mais cette prédominance régionale ne peut être admise que dans les cas d'intoxication rapide ; bientôt d'autres zones interviennent, les centres du lobule dégénèrent.

Il existe plus qu'une fragilité précoce périportale, il y a fragilité de certaines cellules. Il est fréquent, pour ne pas dire constant, d'observer sur les coupes des

cellules profondément altérées à côté d'autres cellules saines. Cette prédominance des lésions sur certaines cellules est la conséquence d'une sensibilité, d'une fragilité spéciale. A la base de ces altérations il ne peut donc y avoir un simple trouble physique, toutes les cellules réagiraient alors de la même façon. *Il y a plus qu'un trouble de l'osmose, il y a un trouble de la vie cellulaire et, suivant la résistance vitale qu'oppose la cellule au processus d'intoxication, elle s'altère ou conserve les attributs d'une vie normale.*

Ces constatations sur la fragilité de la cellule hépatique, sur le mode évolutif des lésions, sur leur localisation périportale au début ont été confirmées par les travaux de l'École lyonnaise de Noël et de son élève M. Rosier dans le laboratoire du Prof. Policard avec l'intoxication des souris au blanc de céruse, de Joseph F. Martin dans le laboratoire du Prof. Paviot avec l'intoxication des cobayes au chlorure de manganèse et de J. F. Martin avec Pierre Croizat avec les chocs anaphylactiques.

L'Histogénèse des cirrhoses du foie (17, 26, 31, 33, 36, 39, 287).

Lorsque l'intoxication expérimentale est suffisamment atténuée, comme nous l'avons réalisée chez le lapin à l'aide des injections de chloroforme dans la paraffine, la lésion cellulaire se localise à des régions très limitées et les prises successives de parenchyme hépatique, à des intervalles plus ou moins éloignés, permettent de suivre l'évolution des altérations. Après deux mois, on voit se manifester autour de l'espace porte, au voisinage des cellules les plus atteintes, une pullulation de cellules embryonnaires. Peu à peu, le tissu conjonctif, tout d'abord jeune, prend les caractères du tissu conjonctif adulte, encerclant fréquemment de nombreuses cellules dégénérées. Lentement se réalise, par extension du tissu fibreux dans les zones détruites du parenchyme, une *cirrhose hypertrophique* biveineuse avec foie clouté et *splénomégalie* comme celle que nous avons obtenue chez le lapin après une intoxication de quatorze mois. Dans tous les processus toxiques, nous avons vu la sclérose parenchymateuse être précédée d'une dégénérescence plus ou moins étendue des éléments nobles.

Les infections, *les intoxications* par les *hémolysines* et par les *hétéro, iso et auto-hépato-toxines* rentrent dans le même ordre de faits et les lésions produites adoptent toujours la même évolution, à la seule condition cependant que l'intoxication soit assez légère pour pouvoir être continuée pendant une longue période.

Aussi en classant les processus de sclérose hépatique, nous avons longuement insisté sur l'importance de la *précession des lésions parenchymateuses* sur les lésions scléreuses. Cette précession des lésions parenchymateuses sur le processus de sclérose a été confirmée par les travaux de Noël et Joseph F. Martin à Lyon. Nous

avons étendu le cadre des cirrhoses cicatricielles qui nous paraissent absorber un grand nombre des scléroses centrolobulaires et même périportales.

Nous avons montré que la néoformation fibreuse se produit au début du niveau de l'espace porte pour atteindre plus tard le centre du lobule. L'espace laissé libre par la résorption lente des cellules dégénérées est progressivement rempli par les cellules rondes du tissu lympho-conjonctif. Nous en avons suivi les étapes succes-

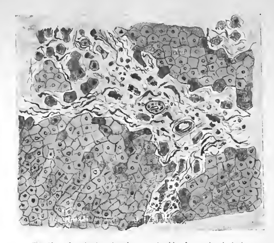


Fig. 20. — Intoxication chronique par le chloroforme chez le lapin.
Cirrhose cicatricielle au 8e mois. Les cellules avoisinantes sont foncées, en dégénérescence acidophile avec noyaux pycnotiques. Des cellules sont emprisonnées dans la cirrhose et présentent des dégénérescences plus ou moins prononcées.

sives au cours des intoxications par les hémolysines, par le chloroforme ou par le tétrachlorétbane. L'ilot lympho-conjonctif apparaît vers le deuxième ou troisième mois. Des fibroblastes se montrent et la substance collagène se développe dans les interstices.

Le tissu fibreux se serre progressivement et forme bientôt l'ilot fibreux arrondi moins souvent qu'étoilé de la sclérose dite insulaire. Cet ilot constitue une cicatrice, c'est pour lui qu'on peut employer le terme de *cirrhose de remplacement*.

Mais il ne suffit pas de l'invoquer pour expliquer toutes les cirrhoses ou même toutes les lésions des cirrhoses. Deux phénomènes restent inexpliqués, l'union

des îlots dans la cirrhose annulaire, la diffusion autour des travées dans la cirrhose diffuse. Il est incontestable que la sclérose s'étend sans accompagnement nécessaire de l'élément lympho-conjonctif.

Le tissu conjonctif normal du lobule est certainement le siège de transformations qui se manifestent sur le trajet des fibres en treillis. Il semble qu'il se produise au voisinage immédiat de la cellule entre la cellule hépatique et la cellule endothéliale une coagulation de substance collagène. Nous ne pensons pas que dans la circonstance cette substance résulte de la transformation de fibrine. Elle apparaît d'une façon primitive et s'étend progressivement. Nous avons comparé ce développement de substance collagène à une gélification en nappe. Nous avons, en 1908, opposé le type de sclérose de remplacement au type de sclérose péricellulaire et avons montré comment cette sclérose peut aboutir à la dissociation et engendrer l'atrophie de la cellule, les fibres enkystent la cellule, l'isolent de son milieu nutritif, elle disparaît lentement étouffée dans le tissu fibreux.

Ces deux processus expliquent l'extension d'une cirrhose. Le tissu ainsi néoformé est constitué surtout de tissu fibreux, il existe très peu de tissu élastique.

Nous nous sommes demandés si on pouvait éclairer cette gélification fibreuse au voisinage de la cellule hépatique. Le phénomène semble résulter de l'altération parenchymateuse. Si l'altération cellulaire est massive et diffuse, la sclérose sera diffuse; si l'altération est localisée à la périphérie du lobule ou dans certaines régions du lobule, la sclérose sera localisée et aboutira par sa condensation à une cirrhose à grandes travées annulaires. Dans la conception de Nageotte, ce sont les cellules qui sécréteraient un ferment coagulant agissant sur une matière fluide fournie directement par les humeurs de l'organisme. Sécrétion nous semble discutable, nous préférons dire exsudation en raison des altérations cellulaires qui la précèdent. Nous savons, d'autre part, que durant ces périodes il se produit des échanges entre la cellule hépatique et le milieu sanguin; la précipitation du tissu fibreux par l'enkystement progressif entrave ces échanges et en cela peut jouer un rôle de défense (Chauffard).

Cette *cirrhose de défense* est la conséquence d'un phénomène qui se présente dans toute formation fibreuse, phénomène physico-chimique complexe encore imprécis, dû à des interrelations cellulaires dont on ignore la nature exacte. C'est un processus d'irritation chronique. En somme, dans les hépatites scléreuses, le tissu fibreux se développe de deux façons soit à la suite d'un groupement lympho-conjonctif, soit au voisinage de la cellule hépatique. Dans les deux cas, la substance collagène peut avoir été amorcée par des formations anciennes de charpente, fibres normales de l'espace porte, fibres en treillis du lobule. Mais il y a vraiment néoformation fibreuse, c'est *une gélification en nappe du milieu intérieur* sous l'effet de l'irritation hétéro et auto-toxique.

L'auto-intoxication s'ajoute à l'hétéro-intoxication (37).

Toute cellule altérée, en voie de résorption, comme l'est la cellule dégénérée et granuleuse, devient une source d'intoxication. Progressivement, elle fait passer dans la circulation, non seulement les poisons qu'elle a fixés, mais aussi les albumines qui constituent sa substance.

D'où défense par l'enkystement et par cirrhose péricellulaire, d'où aussi l'apparition dans le sang de poisons dits anticorps, analogues à ceux que l'on fait apparaître dans la circulation d'un animal auquel on injecte de la substance hépatique d'un autre animal. Cette substance de réaction est due à la résorption hépatique, c'est *un anticorps hépato-toxique*; le sujet ne défend pas son foie, mais se défend contre son foie.

Grâce à la méthode de Bordet et Gengou, nous avons pu dépister cette substance, non seulement dans le sang d'animaux préparés par des injections de nucléo-protéides hépatiques, mais aussi dans le sérum de cirrhotiques à certaines périodes, où le parenchyme hépatique subit une poussée dégénérative. Cet anticorps complique encore plus la marche grave et progressive des cirrhoses à leur période terminale. Son apparition coïncide toujours avec des poussées dégénératives du parenchyme. Ainsi, chaque poussée de dégénérescence hépatique entraîne une résorption partielle des tissus dégénérés. Cette résorption est naturellement toxique. D'où défense de l'organisme à l'égard de cette auto-intoxication. Cette défense se traduit par la mise en liberté d'un anticorps qui n'est, en somme, qu'une lysine dirigée contre les albumines du foie; la lésion cellulaire se trouve de ce fait accentuée, puisqu'elle doit supporter l'atteinte d'un nouveau poison. Le cycle progressif est créé; plus l'on avance, plus le foie doit souffrir d'influences toxiques diverses, *après la cessation de l'intoxication externe, c'est l'intoxication interne qui intervient.* Il se fait, en somme, une dissociation du processus de défense organique.

Ces recherches attirèrent notre attention vers l'étude des *hémolysines* et des *hépato-toxines*. Les hémolysines, préparées suivant la technique classique par injections répétées de sang d'un animal à un animal d'espèce différente, nous parurent ne pas déterminer seulement en injection des phénomènes d'hémolyse sanguine. Les altérations hépatiques dégénératives sont constantes au début, et rapidement les foyers atteints deviennent le siège d'une réaction scléreuse cicatricielle que nous avons étudiée dans des prises successives de foie au même animal. C'est donc que les hémolysines constituent aussi des substances hépato-toxiques. A titre de comparaison, nous avons reproduit des hémolyses à l'aide du sérum d'anguille; de là même façon, nous observions des altérations hépatiques. Sérum

d'anguille et hémolysine sont entièrement comparables à ce sujet. D'où nous pouvons déduire cette conclusion importante : *les hémolysines agissent sur l'organisme, non seulement en portant leur atteinte sur les globules rouges, mais aussi en lésant le parenchyme.* Leur action est comparable à celle d'une toxine non spécifique. La spécificité de l'hémolysine n'est que relative.

L'étude des hépato-toxines devait encore préciser avec plus de netteté la notion de la *spécificité relative des anticorps.* Nous avons préparé des hépato-toxines à l'aide de nucléo-protéides de foie d'animaux de même espèce ou d'espèce différente, ainsi étaient obtenues des iso- et des hétéro-hépato-toxines. Toutes ces hépato-toxines, et plus spécialement les hétéro-hépato-toxines, possèdent la propriété de déterminer des lésions parenchymateuses du foie et, ultérieurement, des réactions scléreuses limitées. Mais, constamment aussi, les reins sont altérés par ces intoxications, au même titre que le foie est altéré à l'aide d'injection de néphro-toxines, comme des expériences comparatives le démontraient. Cependant, si les lésions sont pluri-parenchymateuses, elles n'en prédominent pas moins sur le foie quand il s'agit d'hépato-toxine, sur le rein quand il s'agit de néphro-toxine.

Une autre expérience appuyait cette opinion. Nous avons recherché, dans le sérum d'animaux préparés par des injections de foie, à dépister la présence de l'anticorps, suivant la technique de Bordet et Gengou : cette réaction est positive sur l'antigène-foie, mais aussi faiblement positive pour le rein dans quelques cas. *Une réaction d'épuisement* nous a démontré que cette néphro-nocivité des hépato-toxines n'était pas illimitée; elle s'épuise incomplètement sur le rein et reste encore capable à la suite de fixer le complément sur du foie. Il est possible, donc, de distinguer dans les hépato-toxines, comme dans les anticorps en général, deux parties constituantes : une *toxine spécifique* et une *toxine non spécifique* qui lèsent tous les parenchymes fragiles, sans distinction de nature.

L'étude de ces hépato-toxines éclaire l'action nocive du sérum des cirrhotiques à la période de dégénérescence hépatique et rend compte de la marche progressive des lésions parenchymateuses.

Après nos premières recherches sur les auto-hépato-toxines, nous avons montré ultérieurement que ces toxines rentrent dans le groupe des ferments de défense, ayant la faculté de scinder la molécule des protides originelles et d'en effectuer la protéolyse.

En somme, l'altération cellulaire non seulement précède la sclérose, mais semble même aider, dans une certaine mesure, à l'apparition d'une réaction conjonctive. L'étude histologique et expérimentale fait assister à une continuelle répercussion des altérations cellulaires ou interstitielles les unes sur les autres. La cirrhose devient ainsi d'une extrême complexité. D'autant que l'atteinte organique

locale n'est pas seule en cause. L'étude des anticorps nous a montré que la réaction humorale jouait un rôle important dans cette question encore si obscure de la transformation scléreuse du parenchyme hépatique.

Les lésions cellulaires dans les cirrhoses biveineuses du foie (32).

Étudiant les altérations des cellules au cours des cirrhoses, nous avons plus spécialement insisté sur les dégénérescences pseudo-hyperplasiques du noyau : dégénérescence vacuolaire et dégénérescence nucléolaire. Quant aux régénérescences cellulaires, nous les avons observées surtout au voisinage des travées scléreuses, comme l'avait déjà constaté le P[r] Chauffard. Nous démontrons que, plus l'hyperplasie est active, plus la marche vers l'insuffisance hépatique se trouve retardée. Aussi, ce qui fait le pronostic, c'est surtout la possibilité plus ou moins parfaite d'une réparation parenchymateuse lente et progressive.

Des canalicules biliaires intercellulaires en histologie pathologique. Essai d'interprétation de certains ictères d'origine hépatique (63-64).

Au cours des altérations de la cellule hépatique, et pas nécessairement à la suite d'une gêne de la circulation biliaire, la canalicule biliaire trabéculaire pré-

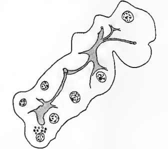


Fig. 21. — Foie humain. Stenose cancéreuse des voies biliaires

Les canalicules portent des altérations diverses, dilatations cylindriques et, par endroits, dilatations ampullaires (N. Fiessinger, 1910).



Fig. 22. — Foie humain. Cirrhose de Laënnec.

Altérations considérables des canalicules biliaires qui menacent de s'ouvrir dans les espaces interstitiels (N. Fiessinger, 1910).

sente une dilatation notable de sa lumière. Cette dilatation ne tarde pas à devenir irrégulière et porte des ampoules latérales. Nous aidant des études pathologiques

et expérimentales sur les Batraciens et sur les Mammifères inférieurs, nous arrivons à saisir l'extension des ampoules latérales jusqu'aux espaces sous-endothéliaux, d'où communication canaliculo-interstitiello. Cette dilatation du canalicule et ces communications canaliculo-insterstitielles ne sont nullement spéciales aux sténoses biliaires, elles se produisent toutes les fois où se réalise une altération cellulaire, aussi les retrouve-t-on dans les cirrhoses, dans les hépatites dégénératives, toxiques ou infecticuses, et aussi dans les rétentions biliaires, au niveau des cellules altérées par la rétention toxique.

L'existeuce histologique de ces altérations, et plus spécialement des communications canaliculo-interstitielles, permet de comprendre la raison de certains ictères toxiques ou infectieux apparus en dehors de toute lésion des gros canaux biliaires et en dehors de toute hémolyse brutale. Ces constatations histologiques éclairent la pathogénie des ictères des hépatites aiguës sans lésions des gros canaux biliaires, en montrant que c'est plus haut sur l'arbre biliaire que siège l'altération causale; c'est au niveau même de la cellule hépatique qu'il faut la rechercher, sous la forme de communications directes, entre les canalicules et les zones sous-endothéliales. On ne peut incriminer, en présence de ces faits, l'erreur provenant d'artifice de préparation ou d'altération cadavérique. Nous nous sommes placé à l'abri des causes d'erreur en rejetant les injections biliaires et les fixations grossières, d'une part, et, de l'autre, en fixant les pièces à l'agonie, chez l'animal, et le plus tôt possible, chez l'homme après la mort. La méthode histologique qui nous a paru de beaucoup la plus exacte pour l'étude des lésions, est la coloration des coupes fines à laque ferrique d'hématoxyline.

Le rôle de la cellule hépatique dans la détermination des ictéres expérimentaux (79).

Nous avons provoqué chez le chien des ictères expérimentaux par les injections d'hémoglobine et par les injections toxiques pour fixer le déterminisme des ictères. Ces recherches ont toutes été accompagnées de recherches de la cholémie et de l'analyse histologique des lésions provoquées.

Un premier point à fixer est que l'ictère cholurique pigmentaire d'origine hémoglobinique existe avant qu'il y ait dans le foie des lésions de thrombus biliaires et des communications interstitielles.

Si nous intoxiquons faiblement avec l'huile phosphorée un animal qui a reçu une faible injection d'hémoglobine, insuffisante à elle seule pour donner un ictère, même quand l'intoxication à la même dose ne donne rien chez l'animal normal, on peut observer un ictère intense. La cellule hépatique s'altère, donne un ictère

cholurique complet qui évolue ultérieurement vers la cholurie apigmentaire avec présence d'acides biliaires seuls dans l'urine.

Cette évolution peut très bien s'expliquer de la façon suivante :

1° *Dans une première phase*, la cellule qui existait encore chargée de pigments biliaires subit sous l'influence du phosphore la dégénérescence vacuolaire graisseuse et deux sortes d'éléments passent dans le sang par l'intermédiaire des espaces lymphatiques sous-endothéliaux : les pigments biliaires, produits de surcharge et les produits de formation normale des cellules hépatiques, les sels biliaires, associés peut-être aux lipoïdes résultant de la dégénérescence cellulaire ; ces produits passent dans la circulation et sont éliminés par l'urine qui voit par eux sa tension superficielle diminuer.

2° *Dans une deuxième phase*, comme il n'y a plus d'apport d'hémoglobine au foie, les sels biliaires seuls ou les produits de la destruction cellulaire passent dans la circulation et l'urine. Cette deuxième phase se produit d'emblée chez le chien témoin dont la cellule hépatique n'a pas été préparée par l'hémoglobine.

La présence de sels biliaires dans les urines, dépistée par la diminution de la tension superficielle des urines à la suite d'un ictère cholurique complet expérimental, est à rapprocher de ce qu'après nous Lemierre, Abrami et Brulé ont constaté au cours de certains ictères bénins. Le fait témoigne d'une dissociation fonctionnelle de la cellule hépatique.

Après ces expériences, nous tentons une interprétation pathogénique des ictères. Dans l'ictère, il faut faire intervenir l'*apport des matériaux*, qui à lui seul, dans l'hémolyse intense, suffit à expliquer par bilirubigénie extrahépatique et hépatique, l'apparition d'un ictère. La *lésion hépatique* intervient aussi, engendre une rupture canaliculaire avec *communications canaliculo-interstitielles* avec ictère total (bilirubinémie et cholalémie), puis une *dissociation fonctionnelle* (bilirubinémie sans cholalémie). La dernière limite, c'est l'atteinte profonde de la cellule par un toxique. Quand la cellule est entièrement nécrosée, plus de transformation possible ; l'ictère diminue malgré la persistance des communications canaliculo-interstitielles. Ce sont ces communications qui nous expliquent l'apparence de bouleversement physiologique que paraît subir la cellule hépatique dont les produits de sécrétion passent dans le sang et à l'état de quantité infime dans les voies biliaires. Inutile d'incriminer l'angiocholite toxique ou infectieuse, la lésion est plus haut sur l'arbre biliaire, elle se localise au niveau du capillaire, c'est-à-dire en plein parenchyme, *en pleine hépatite dégénérative*.

La complexité des ictères infectieux et toxiques peut être ainsi schématisée. *Ces ictères sont tous ou presque tous mixtes* : à leur origine, on retrouve plus ou moins accentuée une destruction globulaire, d'où apport de matériaux, à laquelle s'associe nécessairement une hépatite dégénérative entraînant des communications

canaliculo-interstitielles, donc une excrétion dans la voie sanguine. L'hyperfonctionnement cellulaire peut exister mais il n'est pas nécessaire. Deux causes seules sont nécessaires : *apport de materiaux, lésion hépatique.*

Reste la dernière série d'ictères, ceux provoqués par un *obstacle sur les voies d'excrétion biliaire.* Leur pathogénie est des plus simples. La bile est retenue et dilate les voies biliaires. Là, elle provoque nécessairement par son influence toxique ou infectieuse des altérations dégénératives, que nous avons signalées dans plusieurs cas d'ictères par rétention. Ces lésions cellulaires entraînent la suppression du barrage et le débordement de la bile dans les voies sanguines engendrant un ictère total.

En somme *l'ictère hémoglobique est un ictère d'apport* : ictère partiel (pigment seul); *l'ictère cholédocien est un ictère d'excrétion* : ictère total (sels + pigment biliaire) : *l'ictère toxique est mixte à la fois d'apport et d'excrétion* (aussi est-ce le plus complet).

Étude expérimentale de la cirrhose biliaire (128, 133).

En reprenant sur le lapin les expériences de ligatures du cholédoque, nous

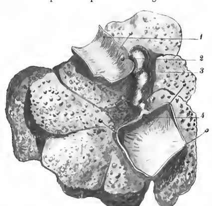


Fig. 23. — Foie du lapin 717 après six mois de ligature du cholédoque. Aspect clouté granuleux, dur a la coupe, pâle et roux comme celui d'une cirrhose de Laennec. — *1.* Duodenum ouvert; 2. Ampoule de Vater; 3. Choledoque distendu; *4.* Vésicule biliaire (N. Fiessinger et L. Roudowska).

avons montré que l'on pouvait avec une asepsie rigoureuse et une technique

rapide, obtenir des survies de six mois. La cirrhose qui se produit apparaît sans aucune trace d'infection des voies biliaires. Elle est étoilée au début, mais plus tard elle prend le type annulaire comme une cirrhose de Laënnec. Ce qui démontre la fragilité de toute classification théorique. Nous montrons que l'on peut ainsi obtenir une lithiase biliaire expérimentale par précipitation des pigments, de la chaux et de la cholestérine.

La cirrhose est précédée d'îlots de dégénérescence parenchymateuse avec ou sans infarctus. Après le sixième jour, ces îlots sont le siège d'une réaction conjonctive néoformatrice qui aboutit à une véritable cicatrice. Cette cicatrice péribiliaire est l'origine de la cirrhose. Le parenchyme, au voisinage, se répare et s'hyperplasie. Deux séries de canalicules biliaires apparaissent : des *canalicules de communication*, des *canalicules de néoformation*. Finalement, en quatre à six mois, il se fait un véritable enkystement des voies biliaires. Le tissu fibreux densifié sépare entièrement le lobule des espaces biliaires.

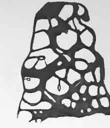


Fig. 24. — Coupe du foie précédent dessiné à la loupe. — Le tissu fibreux annulaire paraît en noir. La cirrhose est annulaire, péri et intralobaire.

Nous en concluons l'impossibilité où l'on est de comparer ce processus expérimental à ce que l'on voit chez l'homme. Un seul point est commun, la précession de la lésion parenchymateuse sur la lésion scléreuse.

HISTO-PATHOLOGIE CARDIAQUE

Les travaux sur les dégénérescences de la fibre cardiaque ont été trop souvent basés sur constatations nécropsiques. L'importance des altérations cadavériques est telle que bien des dégénérescences classiques du myocarde ne correspondent qu'à des altérations *post mortem*.

Dégénérescence homogène de la fibre cardiaque (75-80).

L'introduction en histologie des techniques modernes de laquage a permis de pousser beaucoup plus avant l'analyse des lésions pathologiques. Après de nombreux tâtonnements nous avons fixé une méthode de coloration des plus fines : l'hématoxyline cuprique safraninée. Cette technique de coloration nous a permis sur le cœur humain formolé rapidemment après la mort d'assister à l'évolution

de lésions des plus curieuses au voisinage des bandes intercalaires de la fibre cardiaque. Le premier degré des lésions consiste en une condensation du *stratum granulosum* avec étirement de la bande intercalaire. Puis, il se produit une homogénéisation de chaque extrémité de la fibre cardiaque et la baude intercalaire

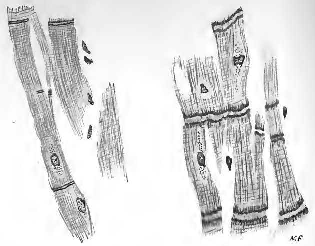


Fig. 25. — Fibres cardiaques normales. Cœur de tuberculeux formolé après la mort et réfrigéré. On remarquera l'aspect de la bande intercalaire parcourant la libre cardiaque tantôt dans toute sa largeur, tantôt sur une petite étendue.

Fig. 26. — Étirement de la bande intercalaire. Cœur de typhique formolé après la mort. — La bande intercalaire est très nette, frappée d'étirement; les ponts interfibrillaires sont amincis et d'autant plus visibles. Les deux extrémités de la fibre cardiaque sont altérées et présentent des lésions d'homogénéisation terminale.

dont les ponts protoplasmiques se sont étirés, se rompt, réalisant ainsi une dissociation segmentaire. Plus tard, la fibre est frappée d homogénéisation parcellaire avec désintégration granuleuse et homogénéisation fibrillaire.

Ces altérations se montrent surtout dans la région supérieure de la cloison interventriculaire, au voisinage de la région qu'aborde le faisceau de His, les piliers du cœur gauche sont beaucoup plus rarement intéressés. Cette prédilection pour la région si importante du faisceau de His, nous semble appeler particulièrement l'attention pour expliquer les modifications faciles et intenses du rythme cardiaque.

Je démontre ensuite en discutant les causes d'erreur (artifice de préparation, cadavérisation) et en rapportant des faits de reproductions expérimentales chez l'animal par l'infection éberthienne et à l'aide d'une myocardolysine, que nous avons préparée, que cette homogénéisation est une altération dégénérative due à une coagulation de myosine.

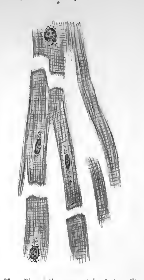


Fig. 27. — Dissociation segmentaire du type dit « cadavérique ». Cœur de pneumonie grise. Les fibres ont conservé une striation normale; il n'existe pas d'homogénéisation terminale ni aucune dégénérescence granuleuse. Sur les extrémités des fibres rompues, on voit les vestiges des ponts interfibrillaires sous l'aspect d'une bordure en brosse.



Fig. 28. — Dissociation segmentaire du type pathologique. Cœur de fievre thypoïde réfrigéré et formolé. — Lésions d'homogénéisation terminales trés prononcées. On voit tous les stades de la rupture de la bande après l'étirement aboutissant à une dissociation segmentaire limitée et monofibraire.

Nous avons recherché cette dégénérescence dans de nombreux cœurs pathologiques et arrivons aux conclusions suivantes :

Les lésions d'homogénéisation sont fréquentes sur tous les cœurs frappés de myocardite aiguë, parenchymateuse, infectieuse ou toxique (insuffisance hépatique et urémique, fièvre typhoïde, septicémies, pneumonies, infection rhumatismale);

on les observe aussi sur les cœurs dont la défaillance terminale peut être mise sur le compte d'un surmenage fonctionnel (asystolie, pneumothorax, symphyse).

L'homogénéisation partielle et terminale est souvent la première et l'unique lésion d'un cœur.

Elle peut se retrouver sur des cœurs normaux macroscopiquement.

L'analyse clinique nous a montré comme symptômes communs à ces faits : la tachycardie, l'hypotension artérielle et les faux pas du cœur. La constatation de ces symptômes suffit pour indiquer une thérapeutique toni-cardiaque énergique.

Les « bandes intercalaires » et la dissociation segmentaire de la fibre cardiaque chez l'homme (97).

Les « bandes intercalaires » forment l'assemblage des segments de Weissmann dans la fibre cardiaque et lorsqu'elles se rompent, il en résulte l'altération bien connue sous le nom de « dissociation segmentaire ». On a contesté la nature pathologique de cette altération qui souvent a paru de nature cadavérique. Nous avons repris cette étude sur des cœurs formolés après la mort et colorés avec notre technique de l'hématoxyline cuprique safraninée.

On peut distinguer deux types de dissociation segmentaire :

Le *type cadavérique*. — Dans ce cas, l'autolyse post-mortem ne réalise pas entièrement la lésion, elle ne fait qu'accentuer une altération préexistante. La cadavérisation ne suffit pas à elle seule pour donner la dissociation, si la bande n'est pas préparée à sa rupture par une altération *ante-mortem*. Elle caractérise en somme une myocardite de la bande intercalaire dont la lésion vitale échappe en grande partie.

Le *type pathologique*. — Dans celui-ci, les lésions, au lieu d'être diffuses et généralisées comme dans le type précédent, sont localisées et très limitées, et la rupture ne se produit que sur des fibres frappées d'homogénéisation terminale. Elle est toujours précédée d'un étirement de la bande et traduit toujours, comme nous le démontre l'étude de nombreuses observations, l'existence d'une myocardite aiguë infectieuse ou toxique à localisation fibraire.

BIOLOGIE DE LA PLAIE DE GUERRE

(160, 167, 168, 171, 173, 184, 211, 213, 214, 215).

Ayant été affecté pendant la guerre à une ambulance divisionnaire chirurgicale, je me suis attaché à l'étude biologique de la plaie de guerre. Pendant quatre ans j'ai continué cette étude; l'ensemble de ces recherches se trouve exposé dans le volume publié avec le Pr Delbet sur la Biologie de la plaie de guerre.

Le travail en commun avec les chirurgiens et en particulier avec le Pr Delbet m'a été des plus profitables. Cette union intime de l'esprit chirurgical et de l'esprit médical élargit le cadre des conceptions, éclaire des problèmes difficiles et permet des constations d'un grand intérêt.

La plaie de guerre étudiée dès les premières heures tant au point de vue bactériologique qu'histologique nous est apparue comme une altération d'attrition tissulaire et l'infection quoique très précoce n'était grave qu'en raison du terrain spécial sur lequel elle se développait. Cette attrition se traduit dès la première heure par des lésions dégénératives. Dans les premières heures, cette altération musculaire constitue la lésion importante. Si on pratique la résection précoce de ces tissus attrits, condamnés à la mortification, on empêche l'infection apportée par l'éclat d'obus ou les débris de vêtements de produire un processus gangréneux. La notion du terrain est considérable dans le déterminisme du syndrome gangréneux.

Nous avons insisté sur l'action pathogène indirecte de certaines bactéries inoffensives à l'état isolé comme les bacilles sporulés aérobies. Ces microbes, par suite de la protéolyse des albumines tissulaires de la plaie de guerre, favorisent l'éclosion et la pullulation des microbes pathogènes et, de cette façon, exercent une action véritablement pathogène.

La réaction cellulaire se manifeste dès les premières heures. Nous avons fixé les étapes de cette réaction et étudié le mode de défense par les leucocytes. La phagocytose n'est pas le seul acte de la défense. Les leucocytes secrètent des ferments qui jouent un rôle considérable dans la destruction des bactéries. Il ne faudrait pas croire que le pus soit une émulsion de cellules mortes ; le plus souvent, les leucocytes qu'il contient sont encore animés de mouvements pseudopodiques et, en tout cas, secrètent en abondance des ferments du type oxydasique, protéasique ou lipoïdasique. Nous avons montré l'importance des réactions leucocytaires et établi sur la base des ferments leucocytaires une théorie diastasique de l'immunité. La part des leucocytes est si importante, dans la défense contre l'infection des plaies, que le sang révèle une réaction myéloïde avec myélocytose, dans les cas où l'infection est intense et d'une gravité exceptionnelle.

Nous avons enfin et surtout établi les conditions biologiques du parage avec suture primitive. L'ablation des tissus attrits prime tout acte thérapeutique, les antiseptiques sont inutiles ou dangereux. Il faut fortifier la défense du terrain par la vaccination ou la sérothérapie spécifique.

Parmi les épreuves biologiques traduisant la défense des leucocytes, nous avons étudié la pyoculture de Delbet en montrant que si la conclusion pratique pouvait prêter aux critiques, l'intérêt biologique n'en était pas moins considérable.

Nos constatations sur la biologie de la plaie de guerre que nous avons commencées dès 1915 n'ont pas été indifférentes à l'extension rapide de la technique du parage de la plaie de guerre. J'avais à cette époque montré à Carrel que l'acte chirurgical primait l'acte antiseptique. Le Pr Gaudier, à Montdidier, orienté vers les mêmes idées, fut pour nous le collaborateur chirurgical actif et convaincu. Nous avons pu en étroite union faire œuvre utile et le couronnement de notre œuvre fut l'honneur que nous fit le Pr Delbet quand il nous demanda, sans ne connaître que nos Travaux, de l'aider dans la mise au point de la Biologie de la plaie de guerre. Les recherches internationales qui suivirent démontrèrent que nous étions dans le droit chemin et nous avons été heureux de voir le médecin inspecteur général Mignon écrire dans *Le service de santé pendant la guerre 1914-1918* (Masson, 1927, t. IV, p. 547) en parlant de notre livre sur la Biologie de la plaie de guerre : « C'est un des plus beaux monuments scientifiques élevé pendant la guerre à l'association chirurgico-bactériologique. L'élégance du style, la luminosité de la pensée, la profondeur des idées attachent à la lecture de l'ouvrage et montrent ce que des recherches ordonnées ont pu offrir d'attrait à des esprits en quête de vérité scientifique. »

PHYSIOPATHOLOGIE HÉPATIQUE
LES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES

Depuis 1920 nous nous sommes attaché à l'étude des explorations fonctionnelles. Nous avons sur ce sujet publié de nombreux travaux qui en quelque sorte se font suite. Nous en avons réuni une grande partie avec Henry Walter dans notre livre sur l'Exploration fonctionnelle du foie et l'Insuffisance hépatique (1925). Ce volume est à la fois une mise au point et un travail original. Dès le début nous établissons qu'il ne peut y avoir une exploration fonctionnelle mais des explorations fonctionnelles. Il faut les multiplier, la fonction hépatique ne subit une atteinte globale que dans ces dégénérescences massives, le plus souvent il se produit une asynergie fonctionnelle. Il faut donc établir en interrogeant plusieurs fonctions, ce que nous avons nommé un instantané hépatique.

La notion de l'asynergie fonctionnelle hépatique (305).

En physiologie expérimentale, l'atteinte du foie est toujours massive et brutale. L'hépatectomie après fistule d'Eck, même avec la technique de Mann et Magath est toujours une opération traumatisante ne permettant pas une survie au delà de 20 heures. Les conditions de l'expérimentation qui fixent les bases d'une synergie fonctionnelle complète ne sont pas celles que l'on rencontre en clinique médicale.

Il y a longtemps que nombre d'auteurs ont remarqué que toutes les fonctions hépatiques pouvaient ne pas être lésées en même temps. Si on multiplie sur un même sujet les méthodes d'exploration fonctionnelles, on s'aperçoit dans les petites insuffisances hépatiques que l'atteinte fonctionnelle est irrégulièrement répartie.

Avec Henry Walter nous avons insisté sur ces dissociations fonctionnelles. Une atteinte toxique ou infectieuse crée une insuffisance hépatique mono ou plurifonctionnelle. Ici, ce qui domine c'est une insuffisance glycopexique, ailleurs une insuffisance de désamination, ou une insuffisance pigmentaire ou chromagogue (élimination des substances colorantes non toxiques). En utilisant chez les hépatiques l'association des explorations des différentes fonctions, sucrée, protéique ou colorantes, nous avons souvent vu leur absence de parallélisme, *l'asynergie fonctionnelle* est un fait solidement établi. L'atteinte de plusieurs ou de toutes les fonctions ne se retrouve que dans les intoxications massives ou les infections brutales et le pronostic dans l'emploi des méthodes d'exploration est plus basé sur la multiplicité des atteintes, que sur l'intensité de l'atteinte d'une seule fonction. Prenons deux exemples : l'ictère est grave quand à la bilirubinémie s'associe l'insuffisance uréogénique et la méiopragie capillaire (tendance au purpura, prolongation du temps de saignement, lacet positif), une cirrhose devient grave quand sans une grosse bilirubinémie l'élimination au rose bengale est fortement entravée, l'indice de désamination, le coefficient ammoniacal corrigé en fonction du Ph, élevés et la lévulo-glycosurie après ingestion de miel, prolongée. Le pronostic est d'autant plus grave dans l'insuffisance hépatique que l'asynergie est plus étroite, ou inversement que la synergie fonctionnelle est plus large.

Nous avons vu en étudiant l'histopathologie hépatique que durant l'atteinte toxique ou infectieuse du foie, les lésions cellulaires étaient réparties d'une façon très irrégulière autour de l'espace porte; c'est ce que nous avons proposé d'appeler l'asymétrie lésionnelle (379).

On devait donc se demander si l'asynergie fonctionnelle n'est pas la traduction de l'asymétrie lésionnelle. C'est le sujet d'un article redigé dans Polska Lekarska en l'honneur du cinquantenaire du Pr Gluzinski. Au premier abord, on ne peut voir qu'une analogie de réaction. Mais, au fond, les deux phénomènes peuvent se relier étroitement. C'est le fait particulièrement dans les ictères des hépatites. Nous avons montré que la bouffée toxique en détruisant sur la rangée trabéculaire une ou plusieurs cellules crée des *communications canaliculo-interstitielles* par où la bile secrétée par le fond indemne de la travée passe dans la région para-Kupferienne, et de là dans le plasma Ici donc l'asymétrie engendre l'asynergie et nous avons montré que dans ce cas l'asynergie intéresse aussi bien les colorants artificiels que les pigments naturels éliminés par le canalicule biliaire.

Le fait ne paraît pas isolé. Nous avons cherché si l'altération chondriomique

pouvait troubler la formation glycopexique ou uréogénique. *A priori* les méthodes d'exploration fonctionnelle n'ont pas une sensibilité suffisante. Mais l'histochimie permet de soupçonner certaines altérations fonctionnelles. En étudiant les lésions des cellules des Batraciens (tritons, axolotls, salamandres et grenouilles) avant l'hiver sous l'effet d'intoxications phosphorées ou arsénicales nous avons montré que la dégénérescence des cellules commence à la fois par l'épuisement des réserves et par la transformation granuleuse du cytoplasme. Dans la circonstance, la démonstration n'est pas certaine d'une asynergie fonctionnelle. On peut toujours se poser la question du rôle des cellules indemnes dans la compensation fonctionnelle. Si bien que l'asymétrie et l'asynergie, sauf dans les cas très limités des communications canaliculo-interstitielles, semblent bien deux phénomènes indépendants réunis seulement par la cause déterminante.

Nous pensons que ces deux phénomènes ne se groupent que par unicité de la cause. Fonctions et cellules se désintègrent partiellement au début de l'atteinte morbide sans qu'on puisse dire que telle cellule entraîne la chute de telle fonction. L'inégalité des résistances, la limitation des déficits, qu'il s'agisse de fonctions ou de cellules, est une loi même de la vie morbide. C'est la transition entre la vie totale et la mort totale. L'exploration fonctionnelle moderne n'a pour but que d'évaluer, de peser en quelque sorte le déficit et de cette façon permet de fixer le coefficient de réparation que constitue le pronostic médical.

La notion de l'asynchronisme des fonctions hépatiques (306).

Avec Henry Walter nous avons montré qu'une insuffisance hépatique qui évolue présente dans ses fonctions une dysharmonie telle que, à un moment donné de son évolution, telles fonctions pourront être atteintes, qui un peu plus tard seront indemnes alors que celles qui au début étaient indemnes sont touchées à leur tour; les atteintes évoluent chacune pour leur propre compte et sans parallélisme dans le temps : la même maladie, chez le même malade, à des époques différentes de son évolution, montre un fonctionnement différent du foie. Mais le fait est surtout vrai pour les affections aiguës, toxiques ou infectieuses. Nous en avons recueilli de remarquables exemples dans la pneumonie et l'ictère catarrhal. Dans les affections chroniques, le phénomène de l'asynchronisme est moins net, moins fréquent. Les atteintes fonctionnelles ont alors une évolution plus parallèle.

Études sur la fonction de désamination hépatique.

a) **Le coefficient ammoniacal corrigé des urines** (329-373). — L'étude des rapports urinaires a l'avantage de sa facilité pratique. Mais si l'on veut interroger la fonction

uréogénique du foie par la comparaison de N uréique au N uréogénique, il faut, comme nous l'avons montré avec Ch. O. Guillaumin et Henry Walter, tenir compte de la propriété du rein de transformer l'urée en ammoniaque. De même que Hasselbach nous avons cherché à corriger le rapport azoturique en fonction du pH urinaire. C'est qu'en effet l'acidité ionique urinaire est inversement proportionnelle au rapport $\frac{\text{Nam}}{\text{N. tot.}}$. Le rapport que nous avons proposé sous le nom de coefficient ammoniacal corrigé est le suivant :

$$\text{C. A. C.} = \frac{\frac{\text{N formol}}{\text{N hypobromite}}(\text{pH} - 4{,}2)}{1{,}6}.$$

Il résulte de cette formule que si l'acidité ionique de l'urine est pH = 5,8, le C. A. C. est égal au rapport de Derrien; il lui est inférieur si l'acidité est plus forte, et supérieur si l'acidité décroît au-dessous de pH 5,8.

Ce rapport est moins influencé que le rapport de Derrien-Clogne par les influences alimentaires, mais il n'est pas constant chez le même sujet.

Chez le sujet normal soumis au régime mixte carné, lacté et végétarien, le C. A. C. se maintient dans les limites de 4,5 à 6,0, quel que soit le taux d'alcalins apportés par l'alimentation.

Il peut être mesuré sur l'urine recueillie au cours de vingt-quatre heures. A l'hôpital, et dans tous les cas où la conservation parfaite de cette urine moyenne semble pénible, nous préférons effectuer l'examen sur la première émission du matin, où par surcroît la mesure du pH urinaire est bien une caractéristique de l'individu, parce qu'il n'est pas influencé par les apports alimentaires ou les sécrétions glandulaires antagonistes.

Dans les affections hépatiques, cirrhoses de Laënnec, cirrhoses alcooliques, ictères graves, le C. A. C. s'élève constamment au-dessus de 12; nous l'avons vu, dans certaines cirrhoses de Laënnec, atteindre le taux de 20 à 26 et il nous a toujours semblé qu'entre l'élévation du C. A. C. et la gravité du pronostic, il y avait toujours un rapport très intime. Si on recommence l'analyse sur un malade chez lequel on assiste à une déficience progressive de la fonction hépatique, le coefficient ammoniacal corrigé pratiqué dans les mêmes conditions, s'élève d'une façon progressive.

Le coefficent ammoniacal corrigé et les surmenages fonctionnels. — a) *L'épreuve du miel.* — Nous avons tout d'abord utilisé l'ingestion de miel suivant la technique de Filinski. Après avoir uriné au réveil, le sujet absorbe 150 gr. de miel et deux tasses de thé; les urines sont recueillies deux, quatre et six heures plus tard. Le coefficient ammoniacal corrigé est recherché sur ces quatre échantillons d'urine et l'on établit une courbe.

Chez le sujet ne présentant aucun signe d'insuffisance hépatique, il existe pour le C. A. C. des modifications légères mais irrégulières entre 4 et 7. Au cours des insuffisances hépatiques minimes, on voit un abaissement précoce du C. A. C. survenant à la deuxième heure, puis une reprise à la quatrième heure. A l'occasion de cet abaissement précoce de la deuxième heure, on peut se demander s'il ne serait pas lié à une hypersécrétion gastrique, génératrice d'une alcalose transitoire.

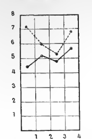


Fig. 29. — État normal. Maillard......CAC 1. Urines au lever; 2. Urines deux heures après l'ingestion de miel; 3. Urines quatre heures après l'ingestion de miel; 4. Urines six heures après l'ingestion de miel.

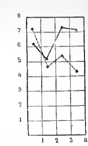


Fig 30. — Dyspepsie nervo-motrice avec congestion secondaire du foie.

Dans les insuffisances fonctionnelles incontestables, on note, dans les heures qui suivent l'ingestion de miel, une élévation progressive et globale du C. A. C. avec un départ beaucoup plus haut entre 8 et 10 pour remonter à 14 et au-dessus.

b) *L'ingestion d'acétate d'ammoniaque.* — L'ingestion de 4 à 6 grammes d'acétate d'ammoniaque a été employée par Gilbert et Carnot pour rechercher l'ammoniurie provoquée. Il était logique de considérer ce produit comme pouvant augmenter l'uréogénie. En réalité, le problème est plus complexe. L'ammoniaque urinaire, comme nous l'avons montré, n'est pas forcément le résidu d'une uréogénie hépatique, insuffisante. Il peut résulter d'une formation rénale.

Nos recherches, avec H.-R. Olivier et M. Herbain (353), viennent confirmer ces constatations antérieures : l'ingestion de 5 grammes d'acétate d'ammoniaque ne modifie ni le coefficient ammoniacal corrigé, ni le coefficient de Maillard, quel que soit l'état du parenchyme hépatique.

Pour cette étude, il avait été procédé de la même façon que pour l'épreuve au miel, mais en remplaçant l'ingestion de miel par l'absorption *per os* de 5 grammes d'acétate d'ammoniaque en potion.

c) *L'injection intraveineuse d'hyposulfite de soude.* — Avec H.-R. Olivier et

M. Herbain (353), nous avons eu recours, pour surmener la fonction d'oxydation et de sulfo-conjugaison du foie, aux injections intraveineuses d'hyposulfite de soude (5 cc. d'une solution d'hyposulfite de soude à 10 p. 100). De cette façon, nous n'avons, à l'état normal, observé aucune élévation du C. A. C., mais quand par suite d'une lésion du foie le C. A. C. au départ est élevé, il se produit constamment, dans les deuxième et quatrième heures qui suivent l'injection, une élévation souvent considérable du C. A. C.

Cirrhose de Laënnec	16,8-25,7-23
Polynévrite alcoolique	22-25
Cirrhose hypertrophique	24-26-21
Cirrhose alcoolique avec ictère.	14-22-22
Cirrhose de Laënnec	16-25-26

Ces expériences montrent que, même en corrigeant le coefficient de Maillard par l'acidité ionique, ce taux obtenu n'est pas une constante fixe comme l'ont prétendu certains auteurs. Il est facile de le modifier au cours de l'insuffisance hépatique, soit après l'ingestion de miel qui surmène la fonction glycopexique, soit après injection intraveineuse d'hyposulfite de soude qui semble surmener la fonction thiopexique. L'acétate d'ammoniaque, par contre, ne change pas ces rapports. Ces constatations peuvent éclairer le problème des retentissements fonctionnels et montrent que, malgré leur asynergie fréquente, dans certaines circonstances artificielles on peut observer des perturbations de voisinage.

On peut en conclure que l'étude du coefficient ammoniacal corrigé peut rendre de précieux services dans la pratique courante. Elle met à l'abri de certaines causes d'erreur qui surgissent dans l'établissement des simples coefficients de Maillard ou de Derrien Clogne. Certes, elle ne remplace pas la mesure du rapport $\frac{\text{az. aminé}}{\text{az. total}}$ de M. Labbé et Bith qui conserve tout son intérêt; certes, elle n'est pas aussi précise que l'étude du sérum, à l'abri des troubles qu'entraîne forcément pour l'urine la sécrétion rénale; mais l'étude du C. A. C. a l'avantage d'une grande facilité technique, elle ne nécessite pas de prise de sang et, de ce fait, prend place dans les méthodes de pratique courante.

b) **L'indice de désamination sanguine ou de clivage.** — Plusieurs méthodes ont été préconisées pour étudier dans le sérum les conséquences de l'uréogénie hépatique. L'étude du sérum offre sur l'étude des urines l'avantage de mettre à l'abri de la cause d'erreur que constitue le facteur rénal : coefficient azotématique de Jules Courmont, Boulud, Savy, Blanc-Perducet et Gaté, azote résiduel de Chauffard et P. Brodin.

Nous avons repris l'étude de la désamination par l'examen du sang en nous

aidant des recherches de Paul Cristol. Cet auteur compare les méthodes de désalbumination sérique du sang. L'acide trichloracétique aux concentrations inférieures à 30 p. 100 précipite les protéines, mais laisse passer dans le filtrat la majeure partie des composés azotés intermédiaires tandis que l'acide phosphotungstique précipite et les protéines et les composés azotés intermédiaires. Cristol établit l'indice de polypeptidémie basé sur la différence de ces deux dosages.

Nous avons repris cette méthode sous un jour différent en établissant ce que nous proposons de nommer l'indice de désamination ou mieux de clivage (354) :

$$\frac{\text{N polypeptide}}{\text{N total non protéique}}.$$

que techniquement on peut formuler :

$$\frac{\text{N filtrat trichloracétique} - \text{N filtrat phosphotungstique}}{\text{N filtrat trichloracétique}}.$$

Avec l'indice de désamination nous obtenons des chiffres étroitement en rapport avec la gravité de l'insuffisance hépatique. De 0,25 dans les cirrhoses, l'indice de désamination s'élève jusqu'à 0,50 dans l'ictère grave. Ces élévations sont loin d'être proportionnelles avec des taux de polypeptidémie. L'absorption de peptone n'élève ni ne modifie l'indice de désamination et n'élève pas notablement le taux de l'azote polypeptique.

L'indice de désamination en dehors de l'insuffisance hépatique oscille entre 0,10 et 0,12. Dans les affections rénales, malgré l'élévation incontestable de l'azote polypeptidique, l'indice de désamination reste au voisinage des taux normaux.

Cet indice de désamination éclaire le mode de destruction des polypeptides et par là le premier temps de l'uréogénèse. Cette désamination ne se produit certainement pas seulement dans le foie, mais l'insuffisance rénale ne peut constituer une cause d'erreur. Faut-il voir dans cette insuffisance de désamination une source de l'intoxication hépatique? Le fait est possible et nos recherches semblent établir une distinction entre la nature de l'intoxication hépatique et celle de l'intoxication rénale.

Études sur la fonction chromagogue du foie.

Après les recherches d'Abel et Rowntree ayant montré l'élimination de certaines substances colorantes par les voies biliaires, nous nous sommes attachés à cette étude en appréciant le taux rétentionnel dans le sérum sanguin de la phénol tétrachlorephtaléine d'abord, suivant la technique de S. M. Rosenthal ensuite du rose bengale ou tétra-iode-tétrachlore-fluorescéine suivant la technique que nous avons établie avec Henry Walter.

Avec Jean Longchampt (330), nous avons montré que la *phénoltétrachlorephtaléine* présente des taux de rétentions élevées dans les affections hépatiques, ictère grave, cirrhoses, hépatites graisseuses, quand l'élimination du colorant par les voies biliaires est troublée. Que par contre dans ces circonstances l'élimination rénale supplée à l'élimination biliaire. Après ces recherches préliminaires, nous avons cherché un dérivé halogène des substances colorantes qui puisse nous présenter les mêmes propriétés que la phénol-tétrachlorephtaléine, dans des conditions plus pratiques et moins onéreuses. C'est là l'origine de nos recherches sur le rose de bengale.

L'idée d'employer les dérivés de la fluorescéine remonte à Delprat, Epstein et Kerr en 1923. Après ces auteurs, j'ai étudié le *rose bengale* comme mode d'exploration fonctionnelle. Nous avons démontré l'inexactitude de la technique américaine et apporté une technique plus simple dérivée de celle de Rosentbal pour la phénoltétrachlorephtaléine. Avec Henri Walter, H.-R. Olivier, Robert Castéran, Jean Willemin, j'ai fait avec le rose bengale toute une série d'expériences sur l'animal et sur l'homme (337-338-341-355-356-369-372-376-385).

Nous nous sommes assurés de l'absence de toxicité du rose bengale chez l'animal et chez l'homme. Nos constatations ont été confirmées par le Pr Dustin (de Bruxelles) qui n'a pas classé le rose bengale parmi les poisons caryoclasiques. Il ne se montre hémolytique pour les hématies qu'à forte concentration, 120 milligrammes par litre, sur du sang dilué 1/200 et exposé à la lumière vive pendant une demi-heure. Dans les conditions de l'expérience bien pratiquée, cette influence hémolytique ne se produit pas.

L'élimination du rose bengale se produit presque uniquement par la bile. — Après injection intraveineuse du produit, nous l'avons vu sortir dans la bile duodénale du sujet sain de dix à vingt minutes plus tard. Chez l'un de nos sujets, au bout d'une heure, on trouve dans la bile 16 milligrammes du colorant sur les 70 injectés. Un sujet garde le tube duodénal pendant sept heures, au bout de ce temps l'élémination durait toujours. La courbe d'élimination avait été régulièrement ascendante pendant une heure, puis restait en plateau une heure trente pour descendre irrégulièrement ensuite. La quantité totale de colorant retrouvé était approximativement de 60 milligrammes sur 75 injectés et l'élimination, quoique faible, n'était pas terminée.

Sur 60 malades examinés avec la tétrachlore-phtaléine au point de vue de l'élimination urinaire, 50 présentaient des quantités nettes et dosables de colorant; 6 n'en avaient qu'à l'état de traces, il s'agissait de vieillards scléreux : 4 sujets seulement n'en avaient pas et pouvaient d'ailleurs être suspectés de néphrite. Mais cette élimination est minime et posologiquement négligeable, 5 p. 100 au plus, dans les cas où l'élimination biliaire est normale.

Par contre, si l'élimination biliaire est entravée, l'élimination urinaire se produit et dans l'ictère peut s'élever au cinquième ou plus de la dose injectée.

L'élimination rénale du rose bengale dans la majorité des cas nous est apparue comme une élimination de suppléance.

Comment se fait la diffusion du colorant dans l'organisme. — Kerr, Epstein et Delprat avaient admis que le rose était complètement et également diffusé dans la circulation à la deuxième minute et partaient de ce principe pour en déduire la quantité de sang du sujet. Nous avons montré, avec Henry Walter,

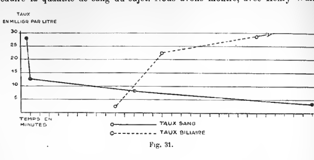


Fig. 31.

que cette affirmation est inexacte. Nous avons, après avoir injecté le colorant en 15 secondes, prélevé du sang dans la veine du bras opposé de 30 secondes en 30 secondes. Souvent le maximum est atteint en 30 secondes, mais parfois en 2 minutes et même 30 minutes, le maximum atteint, la concentration diminue aussitôt. Dans les premières minutes qui suivent l'injection, la diffusion manque totalement d'homogénéité dans les circulations périphériques et profondes.

Il existe un temps perdu. — Nos expériences sont à ce sujet particulièrement démonstratives. Entre le moment de sortie du sang et le moment de sortie de l'organisme, il se passe un temps plus ou moins long. Le colorant peut n'apparaître dans la bile que bien après la baisse du taux sanguin. Le temps perdu que l'on peut schématiquement figurer dans ces deux courbes correspond à la phase viscérale de l'élimination.

Durant cette phase, le foie emmagasine la presque totalité du rose bengale pour ne le laisser filtrer que lentement par la bile. Le temps perdu est d'autant plus court que le fonctionnement viscéral est plus parfait et inversement d'autant plus long que l'état fonctionnel est plus compromis.

Il est incontestable que si les tissus et les organes peuvent fixer et transformer le colorant après suppression ou altération des émonctoires rénal ou hépatique,

cette fixation chez le sujet normal est toujours courte et incomplète, car rapidement l'élimination se produit dans une proportion de 100 p. 100 environ. Cette participation du système extrahépatique est certes plus marquée à l'état pathologique, pour la raison bien simple que la stagnation du colorant dans la circulation fait entrer en jeu d'autres facteurs, qui en diminuent l'importance, allongent et le temps perdu, et le taux final de l'élimination biliaire.

L'adsorption plasmatique ne peut non plus être invoquée.

Notre technique. — La technique, que j'ai proposée avec Henry Walter, pour l'exploration de la fonction chromagogue du foie utilise une solution de rose bengale de 20 milligrammes par centimètre cube dans du sérum physiologique. Après avoir recueilli du sang normal en milieu oxalaté, on injecte dans les veines 1 milligr. 5 de rose par kilo de poids On attend 45 minutes et une nouvelle prise de sang en milieu oxalaté permet d'évaluer le taux rétentionnel. Une petite opération de calcul élimine l'erreur provenant de la dilution oxalatée et du culot globulaire. L'évaluation de la rétention se pratique à l'aide d'un colorimètre spécial.

Le Pr Snapper (d'Amsterdam), dans le but d'éviter les causes d'erreur provenant de l'hémolyse, propose de doser le rose bengale en cherchant au spectroscope le point où apparaît la raie d'absorption du rose bengale quand on fait passer devant l'objectif le sérum contenu dans une cuve triangulaire. Nous avons, avec Henry Walter, pratiqué des dosages suivant la méthode spectroscopique. Il nous a semblé que le temps d'apparition de la raie demande une grande pratique spectroscopique et que la dilution sérique suivant notre technique, à concentration égale de colorant pouvait modifier la netteté des résultats. Finalement la méthode spectroscopique nous a paru plus difficile à consulter que la méthode colorimétrique et ne semble pas apporter des résultats plus précis que cette dernière, quand on se met à l'abri de l'hémolyse provoquée par la photosensibilisation en conservant pendant l'expérience le malade à l'abri du soleil et en opérant la centrifugation rapidement et à l'abri de la lumière.

Les taux rétentionnels en clinique. — Si l'on admet que le volume du sang chez l'homme est égal au douzième de son poids, on voit qu'un sujet de 60 kilogrammes qui recevrait 90 centigrammes de rose pour 5 litres de sang aurait au maximum un taux de colorant dans le sang de 18 centigrammes. En fait, même en cas d'obstruction complète des voies biliaires, il faut admettre qu'un peu de colorant pendant les 45 minutes de l'épreuve doit s'accumuler dans le foie; quoi qu'il en soit, les taux maxima s'inscrivent environ entre 15 et 20. Les taux de zéro sont rares, mais peuvent se rencontrer chez des jeunes gens. Pour la commodité de la chose, nous avons divisé ainsi les taux rétentionnels :

Taux faibles ou bas	< 3
Taux moyens	3 à 6
Taux forts ou élevés	6 à 9
Taux très élevés	> 9

Les taux bas sont les taux des sujets à foie sain; ils peuvent pourtant se rencontrer chez des petits hépatiques à atteinte assez minime pour qu'elle n'ait touché que quelques fonctions tout en épargnant la fonction chromagogue. On connaît, en effet, la règle de l'indépendance entre elles des fonctions du foie et l'absence de parallélisme de leurs atteintes.

De telle sorte que le taux rétentionnel plus petit que trois traduit atteinte nulle ou atteinte extrêmement minime des fonctions hépatiques; la réponse des tests intéressant les autres fonctions du foie fera la différence entre ces deux faits : tous tests négatifs, foie sain; quelques tests isolés positifs, foie légèrement atteint.

Dans certaines conditions physiologiques, on peut à l'état normal observer des altérations de la fonction chromagogue du foie.

Dans les processus aigus. — Une infection ou une intoxication entraînent nécessairement une déficience fonctionnelle du foie.

Prenons parmi les infections deux exemples : la pneumonie et la fièvre typhoïde.

Dans la *pneumonie*, les chiffres que nous avons obtenus en période d'état sont tous entre 4 et 8. Au-dessus de 9, les chiffres se rapportent à des pneumonies graves et souvent mortelles. On sait l'importance de l'atteinte hépatique comme élément de gravité, les recherches sur la densité bilirubinémique d'Alice Bernheim à l'aide de l'*icterus index*, les nôtres, avec Henry Walter, à l'aide de l'indice biliaire plasmatique ont montré nettement qu'au-dessus d'un certain taux, le pronostic de la pneumonie devenait grave, pour ne pas dire mortel. La même constatation peut être tirée de l'exploration de la fonction chromagogue.

Nous avons étudié la fonction chromagogue dans la *fièvre typhoïde* avec Robert Castéran (376).

Au cours de cette maladie, on observe des taux qui oscillent entre 3 et 4 et peuvent s'élever, dans une fièvre typhoïde grave, à 7,5. Il s'agit donc de taux rétentionnels moyens, ce ne sont jamais les taux élevés que l'on observe au cours des affections intéressant directement le parenchyme hépatique.

Nous n'avons pas observé de différence suivant la nature de la septicémie typhiques et paratyphiques.

L'élévation du rose bengale dans la fièvre typhoïde est donc un phénomène passager et qui traduit un trouble de la fonction chromagogue du foie inhérent à l'état septicémique.

Comme intoxications aiguës, nous nous sommes surtout, Henry Walter et moi,

attachés à l'étude des *anesthésies chirurgicales*. Nous avons montré que si les opérations faites sous anesthésie locale ou sous anesthésie au protoxyde d'azote pur ne provoquent aucun trouble de la fonction chromagogue, les autres anesthésies étaient suivies d'une déficience fréquente de cette fonction et par ordre d'importance nous classions le chloroforme, la rachi-éther, le balsoforme, l'éther, le protoxyde-éther. Le rôle de l'anesthésique nous semble des plus importants dans le déterminisme de l'insuffisance hépatique qui suit l'opération.

En même temps que nous, Sandford M. Rosenthal et Wesley Burne en utilisant comme test chromagogue le bromsulphtaléine (phénoltétrabromesulfonephtaléine) sur le chien, arrivaient aux mêmes conclusions.

Dans les ictères francs aigus ou chroniques. — Nous avons insisté, avec Henry Walter et H. R. Olivier (358), sur un fait qui, à notre avis, doit être mis en relief; dans les ictères aigus, qu'ils soient bénins ou graves, dans les ictères chroniques, qu'ils soient lithiasiques ou cancéreux, le taux du rose est particulièrement élevé, mais il ne s'agit pas d'une rétention, et l'on observe en même temps une élévation très marquée de la bilirubinémie.

Nous avons montré dans des recherches antérieures que l'ictère des hépatites pouvait résulter de *communications canaliculo-interstitielles* entre le canalicule biliaire et le capillaire sanguin, sous l'effet de dégénérescences cellulaires. Dans ces cas, la sécrétion de la cellule hépatique se trouve inversée, et le pôle biliaire de la cellule devient en réalité bilio-sanguin. Le phénomène envisagé de cette façon n'équivaut donc pas à une rétention, et nous nous contenterons seulement de le définir par un terme moins précis, qui ne fait pas intervenir la notion d'une barrière, celui de mauvaise élimination de rose. Cette mauvaise élimination de rose associée à un ictère intense traduit — en dehors des ictères par obstruction — un processus de dégénérescence cellulaire plus ou moins localisé, plus ou moins étendu; et l'intensité de la dégénérescence n'agit pas forcément en augmentant l'anomalie du phénomène. Si bien que nous arrivons à la conclusion que, lorsque l'hépatite dégénérative compromet la continuité du canalicule biliaire, la mauvaise élimination de rose n'a pas plus de valeur pronostique que l'élévation du taux bilirubinémique.

Dans les processus chroniques. — En règle générale, quand un malade présente une sclérose de son foie associée ou non à une atteinte parenchymateuse, le taux rétentionnel s'élève d'une façon notable et souvent au-dessus de 8. Le fait n'a pas d'intérêt dans les cirrhoses à symptomatologie bruyante avec ascite et splénomégalie, mais il en prend une notable quand la cirrhose est latente et à peine soupçonnée. Alors, la rétention du rose dépasse notablement la rétention biliaire qui est à peine marquée. De plus, si au cours de ces maladies à longue évolution, on pratique de temps en temps une épreuve de rose bengale, le taux rétentionnel

de celui-ci suit les oscillations de l'amélioration clinique. Tel de nos cirrhotiques alcooliques suivi pendant un an et demi avait un rose à 5,5 à sa première atteinte d'ascite, un traitement cyanuré fait disparaître l'ascite, l'état s'améliore, le rose tombe à 4, il se maintient entre 4 et 5 pendant plus de dix mois malgré la reprise de l'ascite, pendant ce temps la cirrhose ne s'accompagne pas de grand symptôme d'insuffisance hépatique. Bientôt apparaîtront des signes d'insuffisance hépatique, somnolence, inappétence, amaigrissement, le rose s'élève à 10 et le malade finit par succomber à une péritonite aiguë à *perfringens*. Certains cirrhotiques ont des taux rétentionnels plus élevés encore, atteignant jusqu'à 16 et 18. Nous nous sommes demandés si l'ascite jouait un rôle dans cette rétention, si l'œdème lui-même pouvait intervenir, l'expérience des faits nous prouve que la rétention de rose ne provient que de l'état hépatique tant fonctionnel que lésionnel.

Dans les néoplasmes du foie, en excluant ceux qui s'accompagnent d'ictère où Merklen et Wolf nous montrent que la rétention de la phénoltétrachlorephtaléine est toujours élevée, la rétention colorante oscille autour de 3 et 4 pendant toute la période de début, pour ne s'élever vers 8 qu'à la période terminale en pleine cachexie.

On pourrait à l'infini multiplier les résultats apportés par cette méthode dans la pratique courante.

Nous avons, avec Henry Walter, montré avec des faits à l'appui, que dans certaines circonstances cliniques, polynévrite, maladies diverses, état de santé normal en apparence, la découverte d'une fonction chromagogue déficiente mettait sur la voie du *diagnostic* d'une lésion importante et latente du parenchyme hépatique.

Certes à lui seul le taux rétentionnel ne permet pas de formuler un *pronostic*. Au début de nos recherches, nous pensions juger de la gravité d'une cirrhose, par son taux élevé de rose bengale. Les faits nous ont appris que ce n'est pas suffisant. Une seule observation ne suffit pas, il en faut plusieurs. Il faut juger d'une déficience progressive, ou bien en consultant les autres fonctions, pigmentaire, protéique, sucrée, observer une atteinte fonctionnelle à la fois étendue et profonde.

Notre collaborateur Maurice Panisset (d'Alfort), dans le service du Pr Victor Robin (d'Alfort) confirma chez le chien ce que nous avons vu chez l'homme.

Faits expérimentaux. — Les faits de pathologie humaine démontrent nettement qu'une altération du foie qu'elle soit dégénérative ou interstitielle aboutit constamment à un trouble de la fonction chromagogue, au point que du trouble de la fonction on peut déduire l'altération viscérale.

En médecine expérimentale, les faits observés confirment ces constatations.

Nous avons cherché à fixer l'exacte part qui revient à ces deux éléments du parenchyme hépatique : cellule étoilée de Kupffer et cellule hépatique

Avec H. R. Olivier et Robert Castéran (369), nous avons abordé cette étude expérimentale en nous aidant du *blocage du système réticulo-endothélial* à l'aide de l'encre de Chine, d'une part, et de la splénectomie, d'autre part.

Nos expériences portent sur le lapin en bloquant le système réticulo-endothélial avec l'encre de Chine. L'encre de Chine est en effet bien préférable par son absence de toxicité au bleu de pyrrol et au bleu trypan. De cette sorte, on observe toujours une déficience de la fonction chromagogue mais inconstante, passagère et transitoire. La fonction chromagogue se rétablit quand les coupes histologiques nous assurent de la persistance du blocage. Même action d'ailleurs de la *splénectomie*. La splénectomie provoque une déficience « inconstante et passagère ». Mais chez les animaux en période de déficience chromagogue, soit après blocage, soit après splénectomie, l'injection d'un extrait splénique nous a paru rétablir la fonction dans son état normal.

Il faut admettre qu'en supprimant la rate, nous avons apporté passagèrement une *perturbation* dans la fonction chromagogue. Il est encore difficile de dire sous quelle influence s'exerce cette perturbation. Mais on peut pour le moins émettre une hypothèse qui permet de considérer comme vraisemblable le correctif des injections d'extraits spléniques. La rate aurait en temps normal la propriété de sécréter une *hormone activant la fonction chromagogue*. Nous avons vu personnellement la *fistule d'Eck* chez le chien, sans toucher à la rate, mais en déviant le cours du sang de la veine splénique, élever notablement le taux rétentionnel du rose bengale.

J'ai montré, avec H. R. Olivier et Robert Castéran, que blocage et splénectomie quoique entraînant le même trouble chromagogue, agissaient de façon différente; dans le blocage on ne peut admettre que la déficience fonctionnelle de la cellule de Kupffer; dans la splénectomie on supprime le réservoir endothélial splénique. En réalité, l'hypothèse de l'hormone splénique permet d'expliquer la déficience kupfférienne après la splénectomie et cette hormone nous semble le trait d'union du couple endothélial spléno-hépatique. On peut donc inhiber la cellule de Kupffer de deux façons soit par surcharge hétérogène, soit en lui supprimant son excitant normal d'origine splénique. Mais de toutes façons, cette inhibition n'est ni constante, ni durable. La cellule endothéliale récupère sa fonction ou est remplacée par la cellule hépatique.

De nos recherches expérimentales, nous arrivons à la conclusion suivante :

« La fonction chromagogue est l'œuvre d'un complexe : le couple endothélial spléno-hépatique d'abord, qui fixe le colorant : *acte chromapexique*. La cellule hépatique ensuite qui élimine : *acte chromagogue*. La chromapexie appartient à la

cellule de tapissement endothélial sous l'action d'une hormone qui réunit les deux éléments du couple, l'élément splénique et l'élément hépatique. Cet acte chromapexique est en quelque sorte accessoire. L'acte chromagogue appartient avant tout à la cellule hépatique ».

Insuffisance hépatique et fonction chromagogue. — Les constatations faites de toutes parts dans l'exploration de la fonction chromagogue, avec la phénoltétrachlorephtaléine, avec les autres dérivés halogènes de la phtaléine ou avec les dérivés halogènes de la fluorescéine, établissent, comme nous venons de le faire, la presque constante déficience d'élimination de ces colorants dans les multiples formes de l'insuffisance hépatique. Le trouble de la fonction chromagogue, nous venons de le voir, varie aussi suivant les cas. On devait forcément se demander comment se comportent en même temps les autres fonctions hépatiques.

L'asynergie est à la base de la petite insuffisance hépatique. Souvent il n'existe ni troubles du métabolisme des glycides, ni trouble du métabolisme des protides, ni même trouble biliaire quand on décèle un trouble de la fonction chromagogue. Par contre, dans certaines cirrhoses, la fonction chromagogue est peu touchée quand il existe une forte glyco-lévulosurie, avec une élévation notable de notre coefficient ammoniacal corrigé. Il est vrai de dire que ce sont des faits rares.

La plus fréquente dissociation consiste dans l'élévation du rose sans élévation équivalente de la bilirubinémie, c'est que l'on rencontre le plus souvent et que nous avons formulé avec H. Walter et H. R. Olivier R B > I B P. Cette formule traduit une lésion profonde du foie comme on en observe dans les cirrhoses. Pour la fonction chromagogue, comme pour les autres fonctions du foie, il y a donc une véritable asynergie. La synergie ne s'observe que dans l'ictère grave, où toutes les fonctions s'effondrent à la fois ou successivement. Malgré cette asynergie nous constatons que dans l'insuffisance hépatique, le trouble de la fonction chromagogue est le plus fidèle, le plus souvent touché. L'épreuve du rose bengale, dans l'exploration hépatique, constitue le « *test de base* ».

L'élimination glycuronurique (178).

Avec René Clogne, nous avons étudié après le Pr Roger et Chiray, le mode d'élimination urinaire de l'acide glycuronique à l'état normal et pathologique. Normalement, nous avons montré que la réaction peut être négative dans les urines à jeun. Elle devient très positive dans ces cas, de la deuxième à la quatrième heure qui suit le repas. Pour faire une épreuve expérimentale utile, il faut la faire après administration de camphre. La réaction doit être positive dans les deux heures qui suivent.

L'épreuve est négative dans les affections graves du parenchyme hépatique dans les ictères graves de la spirochètose et dans les ictères de la gangrène gazeuse. Elle est positive dans toutes les affections qui ne lèsent pas plus spécialement le foie au point de vue fonctionnel, elle nous a paru tout particulièrement intense dans un cas d'abcès du foie de petit volume.

Études sur la fonction biliaire. Bilirubimétrie sanguine (386-387-393).

Tout en rendant justice aux travaux et aux recherches classiques de Gilbert, Herscher et Posternak, nous avons repris l'étude de la bilirubimétrie sanguine en nous aidant d'une part de la technique au diazonium d'Hijmans van den Bergh et de l'autre de la technique de l'indice biliaire plasmatique mise au point dans notre laboratoire de Dubois par Henry Walter. La valeur comparée de ces deux méthodes demande à être précisée.

La *technique de Hijmans van den Bergh* représente évidemment la méthode de choix. Elle offre l'avantage de donner non seulement une réponse quantitative, mais un renseignement d'ordre qualitatif.

Pour Hijmans van den Bergh en effet, il y aurait deux types de bilirubine différents, donnant l'un une réaction lente, retardée, diphasée ou incomplète, et l'autre une réaction rapide; celle-ci serait élaborée par le foie et se trouve dans les ictères par obstacle des voies biliaires; elle serait le fait des ictères dits *mécaniques*. L'autre, la bilirubine à réaction lente, caractérise au contraire les ictères *dynamiques* et proviendrait soit d'une hémolyse exagérée, soit d'une atteinte de la cellule hépatique incapable d'excréter le pigment.

La bilirubine sérique ne se présenterait pas sous le même aspect dans les deux cas. Dans le premier, la bilirubine est en quelque sorte en liberté et s'accouple promptement au sel du diazonium. Dans le second, la bilirubine n'est attaquée par le réactif que lentement ou après addition d'alcool; elle y existe probablement en combinaison avec un constituant du sérum dont le détache la présence d'alcool.

Nous avons repris, avec Castéran (321), cette étude *des réactions directes promptes ou retardées*. Or nous avons constaté comme d'autres l'avaient déjà fait, que la réaction directe n'est pas en rapport avec l'importance de la cholémie. On peut observer des réactions ralenties avec des bilirubinémies de 5,6 et 11,2 unités. De même, on peut voir des réactions directes promptes ou retardées avec un taux de bilirubinémie approximativement le même.

Nous avons cherché à étudier le déterminisme de ce retard de la réaction.

La raison du retard nous semble résulter soit d'une adsorption de la bilirubine sérique sur les protides, soit d'une altération de cette bilirubine, soit de l'intervention

de substances retardantes qui entravent l'accouplement avec le sel de diazonium : il est impossible de l'affirmer pour le moment sans un appui solide sur des constatations cliniques et expérimentales.

L'inconvénient de la *méthode directe* par la colorimétrie plasmatique est surtout de ne pas être spécifique ; elle exprime par un chiffre l'intensité de la couleur jaune du sérum ; mais celle-ci peut être due à bien d'autres produits que la bilirubine. Ces autres pigments qui interviennent sont des pigments d'origine alimentaire, *carotène*, *xanthophylle*, qui se trouvent en abondance dans le jaune d'œuf, mais plus spécialement dans les végétaux, les carottes et les oranges en particulier. Ces pigments, si l'on n'y prend pas garde, peuvent entraîner de graves erreurs (386-387).

Mais, on peut dire, comme nous l'avons montré avec J.-E. Thierry que, *normalement, les pigments d'origine alimentaire sont rapidement éliminés et cessent par conséquent d'être une cause d'erreur, si l'on a soin d'examiner le malade le matin, au réveil, à jeun*. On ne s'étonnera pas toutefois des divergences légères notées dans la teinte des différents sérums ; très rapidement on arrive à une estimation colorimétrique qui, pour être loin d'être rigoureusement précise, est pourtant pratiquement suffisante.

Un des avantages de la méthode directe, qui n'est pas parmi les moindres, c'est son extrême simplicité ; un banal examen du sérum ou du plasma [soit qu'on l'examine au colorimètre, soit même que, comme le conseillent quelques auteurs, on le compare aux échantillons d'une échelle colorimétrique préparée d'avance], suffit, sans réaction d'aucune nature, à donner une appréciation très suffisante.

Enfin, ce qui, dans certains cas, impose l'emploi des méthodes directes, c'est la notion de certaines hypobilirubinémies des tumeurs malignes et des anémies secondaires.

A quelle technique faut-il donc donner la préférence? Personnellement, nous pratiquons à la fois la diazo-réaction et l'I. B. P., contrôlant l'une par l'autre, demandant à la première un renseignement d'ordre qualitatif, nous adressant plus volontiers à la deuxième quand nous ne cherchons qu'un dosage rapide.

Quelle que soit la technique adoptée, il faudra faire les examens dans les mêmes conditions, pour être à l'abri des modifications physiologiques de la cholémie, ainsi que nous le signalions.

Le repos abaisse la cholémie, que le travail ou le surmenage élève au contraire.

Un régime carné donne une cholémie légèrement plus élevée qu'un régime végétarien ou lacté.

Mais chez les constipés, c'est l'inverse qui se produit.

Enfin, la cholémie varie suivant les heures de la journée, généralement plus élevée pendant les périodes digestives, plus élevée surtout le matin à jeun, au moment où les urines sont d'ailleurs plus rares et plus foncées.

Pour tous ces motifs, on fera la prise de sang le matin à jeun, chez un sujet non surmené, non constipé, et dont le régime est, autant que possible, connu.

Nous avons, avec Henry Walter, étudié les modifications du taux bilirubimétrique plasmatique en pathologie :

Hypobilirubinémie dans les anémies secondaires aux hémorragies,
dans la chlorose et certaines anémies aplastiques,
dans les affections rénales,
Hyperbilirubinémies dans les anémies pernicieuses,
dans les affections hépatiques,
dans les maladies infectieuses ou toxiques à retentissement hépatique,
dans les maladies des voies biliaires.

Dans toutes ces affections nous insistons sur l'importance des renseignements fournis par la bilirubimétrie et sur les services rendus au diagnostic et au pronostic.

L'exploration fonctionnelle du foie avant et après l'anesthésie chirurgicale (394).

En réunissant d'une part nos constatations personnelles, et d'autre part celles des différents auteurs, nous avons, avec Henry Walter, établi une comparaison entre les différents anesthésiques dans leur influence sur les fonctions hépatiques.

Le chloroforme est certes le plus toxique. Il élève constamment la bilirubinémie; d'une façon presque constante (6 sur 10) il trouble la fonction chromagogue, et aussi la fonction protéopexique (F. Widal, P. Abrami et J. Hutinel) et uréogénique.

L'éther trouble moins la bilirubinémie (6 sur 18), mais élève le taux rétentionnel du rose bengale (16 sur 18), touche moins la protéopexie et l'uréogénie.

Le balsoforme, qui contient 6 parties d'éther, 2 de chloroforme, 1 de Kélène et 0,6 de goménol élève la cholémie comme le chloroforme, et le taux rétentionnel de rose bengale comme l'éther.

Le protoxyde d'azote avec éther agit à peu près comme l'éther et la rachianesthésie avec éther trouble de même fortement la fonction chromagogue.

Le protoxyde d'azote pur ne change ni la cholémie, ni le taux rétentionnel du rose bengale, de même que les anesthésies locales.

La morphine paraît par contre un poison certain pour le foie.

En comparant ces toxicités nous arrivons aux conclusions suivantes :

Le *chloroforme* est éminemment toxique : le fait est prouvé, non seulement

par les observations de déficience grave avec stéatose du foie, mais encore par la constance des troubles de toutes les fonctions hépatiques, qu'il s'agisse d'anesthésies même courtes, ou qu'il s'agisse d'expérimentation. Alors que, dans les déficiences légères, la cellule hépatique peut être touchée dans quelques-unes seulement de ses fonctions quand d'autres restent indemnes, ici, au contraire, toutes les fonctions, dans presque tous les cas, sont toujours touchées : cholémie, cholalurie, fonction chromagogue, fonction protéopexique, répondent toutes de façon positive.

L'éther, toxique également comme l'ont justement démontré expérimentalement le Pr Rathery et Saison, se différencie nettement du chloroforme : si la fonction chromagogue est toujours ou presque toujours touchée, du moins l'est-elle peu et pour peu de temps; il en est de même de la fonction protéique et de la fonction sucrée; quant à la fonction biliaire, elle n'est que très irrégulièrement atteinte. Un tel fait dénote une insuffisance minime due à une toxicité moindre. Si l'éther est mélangé au chloroforme (comme dans le balsoforme), à l'effet hépatotoxique, à prédominance chromagogue, de l'éther se surajoute la « note biliaire » du chloroforme. Cette toxicité de l'éther, bien que moindre que celle du chloroforme, est encore suffisante pour transformer en acte hépatotoxique certaines anesthésies qui, sans lui, ne le seraient pas; nous voulons parler des anesthésies au protoxyde d'azote ou des rachi-anesthésies que souvent on est obligé d'accompagner de quelques bouffées d'éther.

Le protoxyde d'azote nous montre, dans les travaux d'ailleurs plus rares qui lui ont été consacrés, des résultats très différents : pas de trouble biliaire et chromagogue dans nos deux cas, pas de trouble chez les chiens en expérience de Rosenthal et Wesley-Bourne.

L'éthylène, comme le protoxyde d'azote, mais moins étudié encore, paraît, lui aussi, laisser le foie intact.

Il en est de même des *anesthésies locales* ou *régionales*.

Nous avons plus loin tenté de formuler *la valeur pronostique de l'exploration hépatique*.

1° *Avant l'opération*, il semble que les sujets touchés antérieurement dans leurs deux fonctions, biliaire et chromagogue, ont en général des suites opératoires plus difficiles que ceux dont la fonction chromagogue ou la fonction biliaire était touchée seule. Est-ce à dire toutefois que, si les deux fonctions biliaire et chromagogue sont normales avant l'opération, on doive conclure à la bénignité de celle-ci? Certainement non. Et nous rapportons des exemples.

2° *Après l'opération*. — Ce pronostic paraît bien fragile. Et pourtant, si nous parcourons l'ensemble de nos observations, il semble bien que, quand les fonctions du foie paraissaient nettement troublées après l'opération, soit seulement du fait

de l'anesthésie, soit que le foie eût été antérieurement déjà déficient, les suites opératoires paraissaient plus sérieuses.

* * *

Des déductions pourtant se dégagent qui présentent un certain intérêt : l'état hépatique avant l'opération mérite d'être connu et, si les méthodes actuelles sont loin de présenter une valeur considérable, du moins, par leur simplicité, permettent-elles toujours une certaine appréciation. Aussi, de même que l'état du cœur et de la tension artérielle est toujours examiné avant l'intervention, de même qu'est dosée l'azotémie et recherchée la constante d'Ambard, de même devrait être systématiquement étudié l'état de la cellule hépatique : le pronostic serait d'autant meilleur que ces différents organes se rapprocheraient plus de « l'état de santé complet »; il serait d'autant plus sombre qu'un plus grand nombre d'entre eux serait atteint, et d'autant plus que leur atteinte serait plus profonde.

L'étude de la fonction hépatique permet, en outre, un choix plus judicieux de l'anesthésique : dans un état hépatique déficient, il faudra absolument proscrire le chloroforme, et, si possible, éviter l'éther, tandis qu'au contraire, ces anesthésiques, bien que toxiques, seront peu à craindre chez un sujet jeune et avec une anesthésie de courte durée.

Évolution de la salicylémie, de la salicylurie après ingestion de salicylate de soude (273, 277).

En nous aidant de la technique remarquable de notre collègue et ami, M. Herissey, nous avons, avec Jacques Debray, étudié le mode d'évolution de la salicylémie. En donnant une dose unique de un gramme dans 100 centigrammes d'eau par voie digestive chez un sujet normal, la réaction est positive après 10 minutes avec une concentration de 4 à 5 centigrammes par litre de sérum; après 20 minutes, la réaction signale environ 5 à 6 centigrammes; après 30 minutes, encore 5 à 6 centigrammes. Le maximum est atteint entre 1 heure et 1 h. 30 où la concentration du salicylate dans le sang dépasse 10 centigrammes. Après 1 h. 30, la quantité de salicylate dans le sang baisse lentement pour atteindre 6 centigrammes vers la 5ᵉ heure, 4 vers la 12ᵉ heure, et 1 vers la 18ᵉ heure. Le maximum de la salicylémie se place toujours aux environs de l'heure et demie après l'ingestion et la salicylémie se prolonge pendant plus de 12 heures malgré que le salicylate ne paraisse pas posséder de seuil rénal comme le prouve son élimination urinaire, quand, dans le sang, il reste au-dessous de la concentration de un centigramme par litre.

On retrouve la salicylémie après des ingestions plus basses. Ainsi 0,25 de salicylate donne après 1 h. 30, 1 à 2 centigrammes; après le même temps 0,50 donne 5 à 6 centigrammes. L'administration par cachet retarde l'apparition de la salicylémie. Ainsi 1 gramme en cachet ne donne aucune salicylémie après 30 minutes, tandis que la même dose en solution donne au même moment 5 à 6 centigrammes de salicylate dans le sang. Le maximum de la réaction sanguine correspond néanmoins avec le cachet comme avec la solution à 1 heure et demie.

Ces recherches nous permirent, avec H. Herissey et J. Debray, d'aborder l'étude des éliminations de doses infinitésimales de salicylate par les urines. D'après Roch et Schiff, après ingestion de 4 centigrammes de salicylate, le foie normal empêcherait le passage de cette dose, et l'apparition du salicylate dans les urines témoignerait d'une insuffisance hépatique. Or, avec notre technique, nous avons décelé du salicylate dans les urines à l'état normal même avec prise de dose de deux milligrammes de salicylate. Cette élimination après ingestion de deux centigrammes dure de 4 à 6 heures et se trouve très marquée entre la 2e et la 4e heure.

Nous arrivons à la conclusion, qu'il n'y a pas plus de seuil hépatique que de seuil rénal pour le salicylate de soude. Le foie normal ne retient rien. On doit faire des réserves cependant pour certaines cirrhoses avec ascite où la réaction est moins nette peut-être en raison du trouble mécanique apporté par la stase portale. Mais en général, les modifications de cette réaction dans son intensité semblent inversement proportionnelles à la diurèse. Ces constatations soulignent encore une fois l'importance des sensibilités techniques pour l'exploration fonctionnelle des parenchymes.

PATHOLOGIE GENÉRALE

Influence du milieu sur les qualités des antigènes bactériens (198, 199, 200, 201).

Dans un milieu ascité, un microbe subit une double adsorption :

Une adsorption de lipoïde, qui modifie peu les qualités antigéniques du microbe, si on envisage sa faculté de donner une sensibilisatrice spécifique dans la réaction de Bordet-Gengou, mais qui diminue considérablement son aptitude à la fixation d'opsonine ou à la phagocytose.

Une adsorption d'albumine, sans grande action sur l'aptitude à la fixation d'opsonine du microbe et à la phagocytose, mais qui, d'une part, dans la préparation des animaux engendre des anticorps spéciaux non spécifiques qui fixent le

complément sur les microbes ascités quelconques et qui, d'autre part, augmente leur faculté réceptrice dans la réaction des opsonines.

Ces faits prouvent une fois de plus, et l'action du milieu sur les agents microbiens, et la complexité des influences chimiques qui interviennent dans le déterminisme de certaines qualités antigéniques.

Œdèmes par carence (223).

A côté des œdèmes qui relèvent d'une altération rénale, il en est à notre avis qui ne peuvent pas être expliqués sans faire intervenir un trouble de la crase sanguine ou un trouble des échanges tissulaires. On a durant la guerre observé des œdèmes blancs qui ont tout des œdèmes rénaux sauf l'albuminurie; nous montrons que l'on peut rapprocher ces différents faits en les rattachant à une alimentation déficitaire, ce sont des œdèmes par carence.

Nous réunissons des observations personnelles de béri-béri, de scorbut, d'anasarque au cours des affections du tube digestif, dysenterie, entérites, cancers. Ces faits se rapportent tous à une alimentation déficitaire et nous montrons que l'on peut les comparer aux résultats expérimentaux obtenus par une alimentation déficitaire en facteur A soluble dans les graisses.

Comment on guérit un abcès froid? (57).

Sans envisager les guérisons des abcès froids ouverts et des abcès par migration, nous opposons surtout la guérison lente des abcès non ouverts, et la guérison rapide des abcès injectés. Nous avons déjà eu l'occasion de démontrer que la lenteur de l'évolution des abcès froids ordinaires provenait surtout de l'absence de protéase leucocytaire.

Dans le but de provoquer dans ces abcès des réactions aiguës, nous avons injecté dans leur cavité de la trypsine ou de la papaïne (ferment protéolytique végétal). Mais en comparant les résultats fournis par ce mode de traitement et ceux fournis par les méthodes courantes, nous n'avons pas observé la moindre supériorité en faveur des injections de ferments. Au contraire, il arrive que les solutions de ferments, qu'il s'agisse de trypsine ou de papaïne, malgré l'adjonction de traces d'antiseptiques, s'infectent, et l'injection devient alors dangereuse.

On remplace avantageusement ces injections de ferments par les simples injections modificatrices.

Nous avons étudié l'influence de plusieurs substances employées couramment (*éther iodoformé, huile créosotée et iodoformée, huile goménolée, naphtol camphré et nucléinate de soude au 1/100*). Toutes ces substances exercent une action analogue,

et c'est le processus général de leur influence que nous étudierons. Il serait absurde de prétendre que ces substances agissent à titre d'antiseptiques ; pour qui connaît l'épaisseur des parois de l'abcès, l'anfractuosité de la cavité, l'infiltration tuberculeuse avoisinante et aussi la situation profonde du bacille, l'antisepsie de l'abcès tuberculeux est aussi illusoire que l'antisepsie intestinale. Les injections modificatrices n'agissent pas de cette façon ; elles interviennent tout simplement comme substances toxiques, déterminent une congestion considérable des vaisseaux de la paroi, des hémorragies capillaires et surtout un *afflux abondant de polynucléaires*. Le pus, verdâtre avant l'injection, formé de débris cellulaires, se transforme en deux jours en un pus rougeâtre, filant, abondant, formé de nombreux globules rouges et aussi de nombreux globules blancs polynucléaires, dont la plupart sont en voie de destruction. Analysons le pouvoir protéolytique de ce pus. Il s'est entièrement modifié : *avant l'injection, pas de protéase* ; *après l'injection, protéase abondante* digérant avec une extrême facilité toutes les albumines.

L'injection modificatrice liquéfie les produits tuberculeux par une action indirecte : en appelant tout d'abord des polynucléaires, puis en les détruisant pour mettre en liberté leur ferment protéolytique ; c'est ce *ferment* qui constitue l'*agent de liquéfaction*, puisqu'il digère les albuminoïdes.

Les processus hémorragiques (122, 190, 226).

Au cours d'une hémophilie congénitale, nous avons vu, par suite d'une blessure légère de la main, se produire de telles hémorragies qu'une anémie pernicieuse s'ensuivit avec œdème. Après cessation des hémorragies à la suite de protéosothérapie, la réparation sanguine se produisit avec une remarquable rapidité et la réaction médullaire se manifesta par l'apparition dans la circulation générale des globules rouges et de myélocytes. Nous avons étudié les étapes de cette curieuse réparation.

Les infections gangréneuses des plaies de guerre s'accompagnent constamment d'une hémolyse rouge considérable. Dans un pyopneumothorax à *Perfringens* pur, nous avons vu se produire une anémie pernicieuse plastique avec réaction myéloblastique. La réparation de cette anémie pernicieuse d'origine infectieuse se produisit avec rapidité, dès que la germination du *Perfringens* fut enrayée par des injections intraveineuses et intrapleurales de sérum antiperfringens. Nous avons montré que dans toutes les infections gangréneuses des plaies de guerre, il se produit une anémie semblable, plus ou moins, prononcée, due à la résorption de produits hémolysants engendrés par les microbes anaérobies. Cette anémie s'accompagne presque toujours de myélocytose.

Le test de transsudation (345).

Dans le déterminisme des œdèmes, les études modernes démontrent chaque jour la complexité des phénomènes. Les travaux classiques du Prof. Achard et du Prof. Widal ont fixé la part de la crase sanguine, ceux de Meyer et Schœffer ont indiqué les lois de l'imbibition tissulaire. Mais il est un facteur sur lequel ces auteurs ont peu insisté et sur lequel nous désirons attirer l'attention, c'est la part de la membrane endothéliale qui sépare le milieu sanguin des espaces tissulaires. Pour mettre en relief cette part de la membrane endothéliale, nous avons avec H. R. Olivier et J. Sandor utilisé l'épreuve que nous proposons de uommer le test de transsudation.

Ce test a pour but d'apprécier l'augmentation de volume atteint par la main après stase veineuse dans un temps limité.

De cette façon on peut mesurer le volume de l'œdème provoqué dans des conditions mécaniquement comparables. Le chiffre exprimé par T. T. correspond à l'augmentation de volume évaluée en centimètres cubes.

Résultats. — Chez les *sujets normaux*, la striction ne provoque dans les conditions précédentes aucun œdème, aucune augmentation de volume.

Dans les *néphrites avec œdèmes*, le test de transsudation est positif, puis il reste négatif dans les néphrites chroniques sans œdème. Chez les *cardiaques avec œdèmes*, les résultats sont irréguliers, mais assez souvent positifs, contrairement aux cardiaques sans œdèmes où ils restent négatifs.

Chez les *hépatiques*, cirrhotiques avec ascite, le test de transsudation est positif, il en est de même des ictères graves. Il manque par contre dans les ictères sans insuffisance hépatique.

Nous avons fait d'autre part toute une série d'épreuves témoins qui prouvent que le test reste négatif dans toutes les affections où n'existe aucun œdème, ni aucun signe d'insuffisance hépatique.

Nous avons comparé chacune de nos épreuves avec le test d'hydrophilie de Aldrich et Mc Clure étudié par le Prof. Marcel Labbé, P.-L. Violle et E. Azerad. Nous avons vu constamment entre ces deux tests un parallélisme constant. Quand le test de transsudation signale un œdème provoqué, le test d'hydrophilie se traduit par une résorption de la boule d'œdème en un temps au-dessous de quarante minutes. Par contre quand le test de transsudation est négatif la boule d'œdème met plus de quarante minutes pour se résorber quelle que soit la nature de la substance injectée dans l'ordre de celles que nous avons toujours utilisées : eau distillée, sérum physiologique, exsudat pleural, liquide d'ascite. Le parallélisme des deux tests était constant. En suivant scrupuleusement la technique

du Prof. Marcel Labbé, Violle et Azerad, nous avons constaté que les résultats fournis par le test d'hydrophilie sont les mêmes quel que soit le liquide injecté : eau distillée, sérum physiologique, exsudat pleural, liquide d'ascite, et que le temps de résorption se serrait dans une marge assez étroite.

L'étroite parenté qui unit le test de transsudation et le test d'Aldrich-Mc Clure nous fait demander si, à côté du phénomène d'hydrophilie invoqué par M. Labbé, Violle et Azerad, il ne peut intervenir un phénomène de même ordre que celui que nous observons dans le T. T. et si le liquide injecté au voisinage des capillaires dermiques ne disparaît pas non seulement par imbibition mais encore par passage dans les capillaires à la faveur d'une insuffisance de résistance de l'endothélium.

On ne peut plus considérer la membrane endothéliale comme une membrane obéissant passivement aux lois de l'osmose. Nous croyons que la vitalité de cette membrane la doue d'un pouvoir de résistance; la disparition de cette résistance est la condition nécessaire des œdèmes, aussi bien œdèmes mécaniques qu'œdèmes dyscrasiques, ces derniers faisant en plus intervenir les phénomènes d'hydrophilie tissulaire.

Le pouvoir bactéricide du sérum et du plasma à l'égard du bacille d'Eberth (395).

Le pouvoir bactéricide du sérum et du plasma contre le bacille d'Eberth a déjà été étudié par de nombreux auteurs. Le Prof. Widal ne le considère pas comme un témoin sûr de l'immunité car on peut voir des typhiques faire une rechute malgré un fort pouvoir bactéricide. Nous avons, avec Roger Cattan, repris cette étude en nous attachant tout particulièrement dans nos expériences à opérer sur les densités bactériennes nettement définies.

Avant de fixer les densités utiles, nous avons repris, avec une technique de mensuration dérivée de celle de Pierre Hébert et Marcel Bloch, la posologie, si on peut s'exprimer ainsi, de la septicémie typhique. Nous sommes arrivés à une première conclusion ; dans la fièvre typhoïde, la densité bactérienne circulante est relativement faible et ne dépasse pas trente bactéries par centimètre cube de sang.

A cette densité bactérienne, nous démontrons que le plasma de sujets normaux, de sujets convalescents ou de typhiques se montre constamment bactéricido. Après avoir fixé l'influence du temps do contact et du taux de dilution, nos épreuves prouvent que le sérum normal est bactéricide durant quatre heures d'étuve à des concentrations de 100.000 bacilles d'Eberth par centimètre cube. C'est un taux bien supérieur à celui des septicémies. Il no découle pas nettement de nos expériences ni un renforcement, ni même une diminution du pouvoir bactériocidique chez les typhiques en évolution ou les convalescents de fièvre typhoïde.

Le pouvoir bactéricide peut simplement se manifester au lieu d'une action stérilisante totale par un retardement important des cultures. Retardement ou stérilisation semblent des degrés du même pouvoir bactéricide du sérum.

Cette substance bactéricide est inactivée par la chaleur et réactivée par l'adjonction de sérum de cobaye. Elle rentre dans la catégorie des phénomènes où interviennent une sensibilisatrice et un complément. Il est légitime de lui donner le nom de *bactériocidine*.

Nous montrons que cette bactériocidine existe dans le plasma citraté. Par contre, elle semble *amortie* dans le sang total. Nous prenons par exemple 5 centimètres cubes de sang oxalaté typhique contenant de l'Eberth, 6 par centimètre cube, ils sont conservés soixante-douze heures à l'étuve; l'ensemencement après ce temps permet de cultiver le bacille d'Eberth sans difficulté. *C'est donc qu'à la densité de 6 par centimètre cube, le sang typhique ne détruit pas le bacille d'Eberth.*

Une recherche s'imposait donc; cette constatation paradoxale pouvait avoir une cause dans la présence des globules rouges ou des leucocytes.

Nous avons opéré en faisant les mêmes dilutions bactériennes, mais en ajoutant soit des globules rouges, soit des globules blancs.

Dans une expérience, nous avons affaire à deux typhiques en période de septicémie, nous ajoutons au plasma et au sérum de ces deux typhiques soit des globules blancs, soit des globules rouges de ces mêmes malades. Dilution bactérienne au 1 pour 1 000. Contact : trois heures avant l'ensemencement.

	APRÈS		
	24 heures.	60 heures.	145 heures.
Mme H..., typhique en évolution :			
Sérum	0	0	0
Sérum + 1/10 d'hématies	0	0	+
Sérum + 1/10 de leucocytes	0	+	+
Plasma	0	0	+
Plasma + 1/10 d'hématies	0	0	+
Plasma + 1/10 de leucocytes	0	+	+
Mme J..., typhique en évolution :			
Sérum	0	0	0
Sérum + 1/10 d'hématies	0	+	+
Sérum + 1/10 de leucocytes	+	+	+
Plasma	0	0	+
Plasma + 1/10 d'hématies	+	+	+
Plasma + 1/10 de leucocytes	+	+	+

Après avoir corrigé les expériences et opéré avec des leucocytes humains de diverses origines, nous sommes arrivés à cette conclusion :

Le pouvoir bactéricide appartient en propre au sérum, se retrouve moins fort dans le plasma, diminue nettement après adjonction de globules rouges et disparaît souvent après adjonction de leucocytes même quand ces leucocytes viennent d'un sang non septicémique.

Nous avons essayé d'expliquer cette action des leucocytes. Cette protection de la bactérie contre la bactériocidine du plasma peut être envisagée de deux façons :

Les leucocytes par leur phagocytose peuvent protéger les bactéries contre l'action bactéricide du sérum.

Mais on peut admettre aussi que les leucocytes par leur action protéolytique agissent sur le sérum soit en altérant sa bactériocidine, soit en libérant des peptones et des aminoacides dans lesquels les bactéries trouvent rapidement un milieu propre à leur pullulation.

Quoiqu'il en soit, cette influence protectrice du leucocyte nous inspirera la technique de la *micro-leucocyto-culture*.

Sur ces bases nous tentons une interprétation de la septicémie typhique. Nous admettons avec Schottmuller, avec Gastinel et Reilly qu'il n'existe pas de pullulation sanguine. Au contraire, le plasma détruit les bactéries que n'arrivent pas soit à protéger la phagocytose, soit à activer la protéolyse leucocytaire. Cette action bactéricide est certaine, elle est vraiment trop forte dans le plasma normal pour ne pas entrer en jeu dans la septicémie. Mais à mesure que le plasma détruit, de nouveaux bacilles d'Eberth venant de l'intestin ou de l'appareil lymphatique sont jetés dans la circulation. Les microbes que ne détruit pas le plasma sont rejetés dans les voies biliaires et urinaires. Ainsi envisagée, la septicémie typhique apparaît comme une *septicémie de traversée*.

La micro-leucocyto-culture (396).

Après avoir montré, avec Roger Cattan, comment en étudiant les bactériocidines plasmatiques dans la fièvre typhoïde, nous étions arrivé à considérer le milieu leucocytaire comme un milieu protecteur pour les bactéries contre l'action nocive du sérum, nous établissons les bases de ceque nous proposons d'appeler la micro-leucocyto-culture. Après centrifugation de sang citraté septicémique, la culture du tapis leucocytaire permet d'obtenir des cultures positives avec des quantités minimes de produit.

Technique. — Prélever par ponction veineuse une petite quantité de sang, 2 centimètres cubes suffisent; le sang est immédiatement reçu dans un tube à cen-

trifuger stérile contenant trois à quatre gouttes d'une solution de citrate de soude à 30 p. 100.

On centrifuge à allure modérée (centrifugeuse électrique, trois minutes au premier contact) pour obtenir un éclaircissement complet du plasma.

Après cette centrifugation, on recueille à la pipette fine la couche leucocytaire avec le moins possible de globules rouges. Deux à trois gouttes de cette couche suffisent en tube de bouillon pour obtenir une culture rapide du germe que l'on cherche.

Dans le cas de septicémie anaérobie, on peut, de la sorte, immédiatement ensemencer en tube de Veillon. Les cultures ne manquent pas de se montrer positives.

Nous avons pratiqué avec succès cette micro-leucocyto-culture dans 6 cas de fièvre typhoïde, une endocardite à pneumocoques, une endocardite à streptocoques, une septicémie à staphylocoques, une septicémie à pneumobacille de Friedländer.

Interprétations. — Nous trouvons différentes façons d'en éclairer le déterminisme :

1° *La centrifugation dépose les bactéries au-dessus des globules rouges et au-dessous du plasma.* Les bactéries plus lourdes que le plasma, plus légères que les hématies, se concentrent dans les zones intermédiaires. Mais il y a certainement plus.

2° *Le leucocyte protège la bactérie contre la bactériocidine.* — Il peut, certes, la protéger par la sécrétion de ferments exocellulaires, surtout par la sécrétion de protéase qui, par son influence peptonisante, crée un milieu proche très favorable à la culture microbienne. Mais, il semble que *le leucocyte, au début de la phagocytose, en englobant les bactéries, les mette à l'abri de l'influence bactéricide des milieux ambiants.* Cette protection n'est, certes, que passagère. La lyse bactérienne finit par se produire au milieu du leucocyte. Mais pour que cette lyse se produise, il faut un temps prolongé et des conditions que ne réalise pas suffisamment notre expérience *in vitro*.

Nous avons tenté de voir *combien de temps cette protection peut s'exercer*. Trois tubes de Veillon sont ensemencés avec égale partie de tapis leucocytaire de sang d'endocardite à streptocoques, mais après une, deux, trois heures de séjour à l'étuve. Dans les trois tubes, malgré la différence de durée de contact des leucocytes et des bactéries, le nombre des colonies est approximativement le même.

Les leucocytes n'exercent donc leur action bactéricide que tardivement et beaucoup plus tard que les conditions nécessaires à la micro-leucocyto-culture.

Résultats. — Au point de vue pratique, la micro-leucocyto-culture a l'avantage de donner des cultures plus rapides, plus riches, plus constantes que l'hémoculture en milieu peptoné. Elle permet facilement des ensemencements riches en tube de

Veillon. Enfin elle nécessite un prélèvement minime de sang, tout en n'exposant pas à des ensemencements secondaires quand la technique est faite avec soins.

Mais à côté de l'intérêt pratique nous tenons à insister sur l'*intérêt scientifique* de nos constatations. On s'attend mal à voir le leucocyte protéger la bactérie provisoirement contre l'action bactéricide du plasma. La phagocytose a été jusqu'alors considérée comme l'expression la plus haute de la défense organique. C'est exact dans les tissus, c'est exact dans les solutions de continuité, c'est certainement douteux pour le sang circulant. Ce que nous savons de la répartition du leucocyte dans la circulation entraîné dans le courant plasmatique sans pseudopodisme possible ou accolé aux parois endothéliales loin du courant septicémique nous fait penser à l'inactivité certaine de son influence. Il faut l'arrêt du courant pour qu'il entre en œuvre et nos expériences *in vitro* prouvent que s'il agglutine d'abord, s'il phagocyte ensuite les bactéries, celles-ci, pendant un certain temps, conservent leur vitalité, et même la conservent d'autant plus que le leucocyte protège, au début du moins, la bactérie contre l'action des bactériocidines plasmatiques. On pourrait, de nos expériences, tirer une autre conclusion. Dans le sang circulant la défense est humorale ; dans les tissus, dans les plaies, dans le sang « fixé » en somme, la défense est leucocytaire.

MALADIES DU FOIE

I. — ÉTUDES SUR LES ICTÈRES

Classification pathogénique et clinique des ictères de l'adulte (76).

Après avoir fixé les bases d'une classification nouvelle des ictères de l'adulte basée sur l'importance du processus hémolytique ou du processus hépatique, nous classons les ictères bénins comme les ictères graves, dans le cadre des ictères hépatiques avec atteinte parenchymateuse. Cette classification s'appuie sur nos constatations expérimentales, démontrant la fragilité de la cellule du foie et la facilité des communications canaliculo-interstitielles. Nous combattons la théorie angiocholitique des ictères bénins que ne démontrent ni l'expérimentation, ni l'anatomie pathologique. Les constatations du Pr Widal, Lemierre, Abrami et Brulé, sur la dissociation biliaire dans certains ictères bénins où il existe une rétention pigmentaire, sans rétention des acides biliaires, apportent à cette opinion de l'origine hépatique des ictères bénins, une nouvelle confirmation clinique. L'opinion est actuellement unanime à ce sujet. L'ictère aigu bénin est devenu synonyme d'hépatite aiguë légère.

Les ictères toxiques (115, 118, 185).

Nous avons toujours insisté sur l'extrême fragilité de la cellule hépatique. L'intoxication, quelle qu'elle soit, agit à la fois sur le sang comme agent hémolytique et sur le foie comme agent destructeur du parenchyme et ceci avec plus ou moins de prédominance et plus ou moins d'intensité. En passant en revue tous les ictères toxiques, nous montrons la complexité des phénomènes. Nous classons les ictères hénins comme des ictères relevant d'une atteinte parenchymateuse et critiquons l'ancienne conception de l'angiocholite catarrhale.

Reprenant l'étude des ictères toxiques par l'anesthésie chloroformique, nous démontrons leur extrême fréquence et leur nature à la fois hépatique et hémolytique. Ils sont surtout hépatogènes pour les ictères graves, et surtout hématogènes pour les ictères hénins. Le chloroforme est, à un haut degré, hépatotoxique, d'où la nécessité de ne pas l'employer dans l'anesthésie des sujets qui présentent un trouble fonctionnel du parenchyme hépatique, et par contre la tolérance parfaite des enfants et des femmes, dont le foie est souvent normal.

Les ictères par l'éther sont, par contre, heaucoup plus rares. Mais si au déhut nous avons pensé à la moindre toxicité de l'éther, nos constatations plus récentes à l'aide de l'exploration de la fonction chromagogue nous ont montré que de même que le Pr Rathery l'avait vu expérimentalement, l'éther n'est pas indifférent pour le foie; il le touche certainement.

Pendant la guerre nous avons ohservé plusieurs ictères graves dus au chloroforme. Nous en avons publié une ohservation complète avec hépato-néphrite constatée par l'étude anatomique et, à cette occasion, nous avons encore insisté sur l'extrême hépato-nocivité du chloroforme qui est aujourd'hui admise par tous les chirurgiens.

Les ictères des perlières (271, 275, 281).

Dans le service du Pr Chauffard, j'ai eu l'attention attirée sur ictère toxique peu connu : l'ictère des perlières, qui a été le point de départ de recherches expérimentales que nous avons faites avec Maurice Wolf.

Ces ictères frappaient des ouvrières occupées à la fahrication des perles artificielles. Nous avons fait une enquête à leur sujet. Pour donner à celles-ci l'orient des perles, on les trempe dans un vernis contenant une poussière d'écaille d'ahlettes. Dans ce vernis sont mélangés de l'alcool, de l'acétone et du tétrachlorure d'éthane ou tétrachloréthane. L'étude expérimentale nous montra que c'était le tétrachloréthane qui était nocif.

Nous avons observé deux ictères par le tétrachloréthane chez des perlières dont nous avons rapporté l'observation avec Paul Brodin.

La première est une perlière employée au séchage des perles; c'est vers le 25e jour de son entrée à l'usine qu'elle tombe malade. Après une phase de vomissements et de constipation, elle présente un ictère dissocié sans acides biliaires,

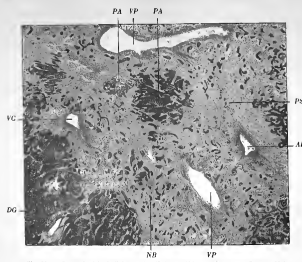


Fig. 32. — Coupe du foie de l'observation II, à un faible grossissement. Gross. : 62/1.

On observe une infiltration conjonctive intense réunissant tous les éléments de charpente vasculaire avec peu d'infiltration lympho-conjonctive jeune. Le parenchyme hépatique conservant sa disposition trabéculaire est réduit à des fragments arrondis de lobule. — Au niveau de certaines régions, on voit de la dégénérescence graisseuse et acidophile. — *AH*, artère hépatique; *DG*, dégénérescence graisseuse; *VP*, veine porte; *VC*, veine centrolobulaire; *NB*, néocanalicules biliaires, *PA*, îlot de parenchyme isolé par la cirrhose et en voie de dégénerescence atrophique; *PA*, îlot de parenchyme atrophique en dégénérescence acidophile; *PS*, sclérose dense fibreuse, lamellaire.

du type pigmentaire pur qui persista cependant environ un mois, mais conserva toujours les caractères d'un ictère bénin.

La deuxième malade est entrée à l'usine depuis cinq mois quand les accidents commencent. Il s'agit d'une malade de quarante-six ans, légèrement éthylique. Après un début entrecoupé de vomissements, de frissons, elle fait un ictère qui se forme progressivement. Le foie est gros dur et lisse et fait penser à une cirrhose

ancienne, antérieure à l'intoxication actuelle. L'ictère au début bénin guérit en un mois. Notre malade retourne à l'usine. Deux jours plus tard, les mêmes malaises du début reparaissent. Elle essaie de continuer son travail quand l'ictère apparaît. Cet ictère est beaucoup plus sérieux, s'accompagne d'albuminurie, de poussées thermiques irrégulières associées à des éruptions érythémateuses et

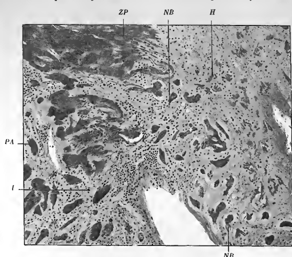


Fig. 33. — Partie de la figure précédente à un grossissement plus fort. Gross. : 150/1.

On se rend mieux compte de la prolifération lympho-conjonctive autour de l'espace porte et de l'isolement, puis l'étouffement des travées isolées par le tissu fibreux et rappelant des néo-canalécules biliaires. Forme extensive de la cirrhose : *H*, hémorragie interstitielle diapédétique; *I*, infiltration lympho-conjonctive; *ZP*, zone de parenchyme non segmenté.

urticariennes. La torpeur s'accuse, des raideurs et des secousses musculaires se montrent au point de faire penser à une réaction méningée et notre malade succombe en plein ictère grave avec une azotémie terminale à 0,86. L'autopsie fut pratiquée. Elle permet de dépister en plus d'une glomérulo-néphrite scléreuse avec dégénérescence trouble des tubes contournés, une cirrhose annulaire ancienne avec profonde dégénérescence atrophique, avec pycnose nucléaire et dégénérescence vacuolaire graisseuse de l élément noble.

Ces ictères toxiques étaient déjà connus et nos recherches bibliographiques

nous ont montré que les auteurs anglais les avaient observés chez les vernisseuses d'ailes d'aéroplanes, ce qui avait nécessité le changement des vernis. L'industrie française était moins prévenue et l'enquête que nous fîmes, avec notre élève Charbonnier, chez les fabricants de perles artificielles nous prouva que certaines usines ne prenaient aucune précaution. Il a suffi de leur demander d'aérer les

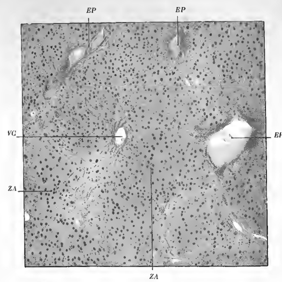


Fig. 34. — Coupe de foie de souris n° 2, 16 jours, 19 h. d'inhalations.

Foie à un grossissement faible. — Gross. : 76/1 ; color. : Hemat. Eosine safran. On constate au voisinage espaces portes (*EP*) et des veines centro-lobulaires (*VC*) une infiltration de cellules rondes. On voit dans le parenchyme des alternatives de zones en dégénérescence acidophile (*ZA*) et de zones plus claires avec des hyperplasies nucléaires avec hyperchromasie. C'est le début de la réaction interstitielle.

cuves et de recueillir les vapeurs lourdes en point déclive pour améliorer l'état sanitaire des usines.

Mais ces constatations furent pour nous le point de départ de recherches expérimentales avec Maurice Wolf et Gaston Blum, cette expérimentation portant sur la souris blanche Notre technique expérimentale fut des plus simples, elle consista à mettre chaque matin 4 souris blanches dans une cloche à microscope de

17 litres d'air en présence des vapeurs dégagées d'une boîte de Petri contenant 10 à 20 centimètres cubes de tétrachloréthane. Pour empêcher le contact avec les souris, la boîte de Petri était placée sur le pied d'un verre à expérience renversé. L'expérience durait de 1 à 1 h. 1/2. L'évaporation ne dépassait pas 1,5 centimètre cube.

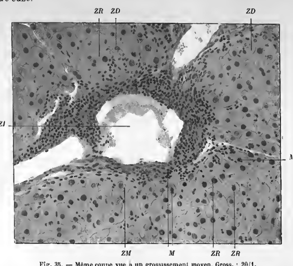


Fig. 35. — Même coupe vue à un grossissement moyen. Gross. : 20/1.
On reconnait au voisinage d'une infiltration lympho-conjonctive de l'espace porte (*ZI*), une zone de nécrose dont il ne reste que quelques éléments (*ZN*) et une zone de régénération (*ZR*) avec noyaux en hyperplasies ou figures de mitose (*M*) à peu près au même niveau du lobule. Au delà le parenchyme hépatique n'est pas tout à fait normal et présente des lésions vacuolaires et graisseuses (*ZD*) minimes.

De ces expériences nous avons pu déduire l'action éminemment toxique du tétrachloréthane.

Au bout d'une demi-heure, les souris sont somnolentes; au bout d'une heure et demie, certaines sont dans le coma avec mouvements convulsifs; quand elles reprennent connaissance elles titubent et versent sur le train postérieur ou décrivent des cercles ou des festons, phénomènes qui prouvent que cette substance provoque sur le système nerveux des troubles analogues à ceux que donnent l'alcool ou l'éther. Dans les lots de souris, ce sont toujours les mêmes qui sont sensibles.

Il semble se produire, au bout d'un certain temps, une certaine accoutumance. Mais après la huitième inhalation correspondant à dix heures de séjour dans les vapeurs, les animaux maigrissent, ne mangent plus, leurs poils se hérissent, les urines contiennent des pigments biliaires et les matières sont décolorées.

L'ictère s'accuse à partir de la 8[e] jusqu'à la 28[e] inhalation. Le foie devient jaune et présente une dégénérescence parenchymateuse centrolobulaire avec vacuolisation graisseuse. Nous avons fait une minutieuse étude cytologique des dégénérescences cellulaires ainsi engendrées dans leurs différentes étapes : transformation des chondriosomes filamenteux en chondriosomes granuleux, homogénéisation atrophique ou dégénérescence graisseuse atteignant au début la granulation elle-même. En même temps que ces dégénérescences cellulaires apparaissent deux autres lésions réactionnelles : des lésions parenchymateuses précoces du 7[e] au 10[e] jour sous formes d'hyperplasie cellulaire ou de mitoses dont certaines sont atypiques du même type que celles que l'on peut observer dans les tumeurs malignes, enfin des lésions interstitielles qui apparaissent plus tardivement du 20[e] au 30[e] jour après 20 à 30 heures d'inhalations. Ces lésions se montrent aussi bien au niveau de l'espace porte qu'au centre du lobule et toujours au centre des foyers frappés par le processus de dégénérescence. Elle consistent en infiltration lymphoconjonctive, puis en substance collagène et en fibroblastes. Ces recherches nous démontraient encore la notion de précession de la lésion parenchymateuse sur la lésion interstitielle et la nature cicatricielle des cirrhoses du foie.

Les ictères des tœnifuges (240).

Étude d'ensemble des ictères toxiques par l'extrait éthéré de fougère mâle et exposé d'une observation personnelle d'ictère toxique après absorption de pelletiérine dont nous n'avons pu posséder la posologie exacte.

L'ictère toxique par les moules (316-325).

On connaît la grande intoxication par les moules, ce n'est pas sur elle que notre attention a été portée avec notre collaborateur André Ravina mais sur une intoxication légère et beaucoup plus fréquente dont nous avons réuni en quelques semaines cinq exemples à la consultation de médecine de l'hôpital Saint-Antoine.

En règle générale, voici comment évoluent les phénomènes : un sujet indemne de toute maladie du foie fait une plus ou moins large consommation de moules marinières; le plat est partagé et, premier caractère, les autres personnes qui partagent le repas restent en excellence santé. Il semble bien qu'il ne s'agisse pas

d'une intoxication brutale. L'urticaire fait le plus souvent défaut. La digestion du repas de moules se fait parfaitement, pas de vomissements, pas de diarrhée, du moins dans les premiers jours, car au début de l'ictère la diarrhée n'est pas rare, les vomissements possibles. L'ictère débute deux à trois jours après le repas toxique, avec ce léger recul que l'on observe dans tous les ictères toxiques aigus. Il s'agit d'un ictère bénin, le plus souvent complet; nous ne l'avons vu dissocié qu'à une reprise dans un fait que nous n'avons pu d'ailleurs étudier à fond.

Le foie est souvent légèrement augmenté de volume et un peu douloureux. La rate est normale. Les matières sont décolorées.

Ce sont en somme les caractères de l'ictère catarrhal bénin sans rien de spécial. L'évolution se fait de la même façon et la guérison apparaît quand la pigmentation des matières est normale.

Frappé de ce rapport de causalité entre l'ingestion de moules et l'apparition, trois à quatre jours plus tard, d'un ictère, nous nous sommes demandé si à côté de la mytilotoxine des moules vénéneuses, il n'existait pas une autre substance hépatotoxique.

Par l'expérimentation sur l'animal, nous démontrons la présence dans la moule de substances hépatotoxiques. Cette hépatotoxicité se retrouve dans les extraits aqueux et les extraits alcooliques. Il ne s'agit pas d'une toxicité anaphylactique, la préparation des animaux n'est pas nécessaire, tout est affaire de doses.

Mais on peut nous objecter que la consommation des moules chez l'homme, consommation presque toujours inoffensive, est bien la preuve que l'intoxication hépatolytique par *Mytilus edulis* n'existe pas, du moins en pratique.

Il faut en effet l'intervention d'un autre facteur, et celui-ci est la fragilité du terrain. Nous retrouvons à l'occasion de cette intoxication ce qui se voit dans toutes les intoxications de quelque nature qu'elles soient. Sur une tablée subissant le même assaut toxique, une ou deux personnes seulement sont touchées au point de tomber malades, et ce ne sont pas toujours celles qui ont le plus absorbé. Entre l'intoxication et l'apparition du phénomène morbide s'intercale la sensibilité viscérale du sujet : débilité familiale, héréditaire, acquise, sensibilité de circonstance ou permanente. C'est ce qui rend si difficile l'étude de ce que l'on pourrait appeler les intoxications à faible puissance.

En cela l'ictère par les moules se distingue des grandes intoxications, non seulement de table, mais de villes.

Ces formes correspondent à un degré de toxicité de beaucoup supérieur.

On a beaucoup étudié les raisons de la toxicité des moules. On ne peut incriminer l'autolyse. Les moules de nos expériences et de nos malades étaient fraîches.

Il faut faire jouer un rôle important à la faculté qu'ont les mollusques de fixer

dans leur parenchyme hépatique les microbes et les substances toxiques du milieu où elles séjournent.

Ictère de quatre mois par hépatite aiguë sans lésions des voies biliaires. Cholécystostomie. Guérison (398).

Histoire d'un ictère catarrhal prolongé ayant duré plus de quatre mois. Au cours de cet ictère le tubage duodénal ramena constamment une bile pâle, il se produisit à plusieurs reprises une recoloration des matières avec éclaircissement des urines. Au 116e j. de l'ictère devant l'accentuation de l'ictère, devant une atteinte rapide de l'état général et dans la crainte d'une erreur de diagnostic, René Toupet pratique sur notre demande une laparotomie exploratrice. Le foie apparaît jaune et augmenté de volume, la vésicule est rétractée, le cholédoque atrésié, l'exploration ne fait découvrir aucun obstacle à l'écoulement biliaire. On pratique un drainage cholédocien avec cholécystostomie. Après quelques jours d'ictère grave, l'écoulement biliaire se produit par les mèches, puis par les drains. L'ictère diminue 17 jours plus tard. Les matières ne se colorent qu'un mois plus tard et la guérison complète survient.

Cette observation apporte un nouvel argument en faveur de l'origine uniquement hépatique de ces ictères. Elle attire aussi l'attention sur les résultats fournis par le tubage duodénal. Chaque fois le tubage duodénal simple, pendant toute la période d'ictère, ne ramenait qu'un liquide clair non ou à peine coloré en jaune; l'injection de 10 centimètres cubes de la solution de sulfate de magnésie à 25 p. 100 faisait apparaître des traces de bile, mais, en général, on n'obtenait pas de bile B. Quand la fistule biliaire fut établie, malgré l'écoulement continu de bile, l'injection de sulfate de magnésie provoquait un écoulement abondant de bile par la fistule. On pourrait croire que cette bile s'était accumulée dans la vésicule et que la contraction vésiculaire en favorisait l'issue au dehors. Le fait nous semble assez discutable, car en position couchée sur le côté droit l'écoulement se fait trop librement pour admettre que la vésicule puisse remplir ses fonctions de réservoir. Si bien que nous avons été enclins à penser que la sécrétion biliaire provoquée par le sulfate de magnésie, dans ce cas, résultait d'une excitation de la sécrétion biliaire hépatique.

Quelle fut l'influence de la cholécystostomie? La fistule crée un état de drainage permanent et facile, fait en quelque sorte un appel biliaire. Comment expliquer qu'après l'opération, pendant plus de deux mois, la bile duodénale fut si peu abondante, quand la bile fistulaire inondait le pansement, alors que les constatations chirurgicales et l'évolution ultérieure témoignaient d'une intégrité de la voie cholédocienne. Il est difficile de dire si la guérison serait survenue sans inter-

vention. On ne peut qu'avoir des impressions. La nôtre est formelle : le drainage vésiculaire favorisa grandement le processus de guérison.

En discutant la nature étiologique de cet ictère, nous montrons l'incertitude de nos connaissances. Il s'agit de faits probablement contagieux où du moins infectieux, comme semblent le prouver les deux faits de Dieulafoy et l'existence dans la même région de plusieurs faits semblables à celui que nous avons observé.

Ictères infectieux. Spirochétose (176, 177, 191, 192, 194, 196, 209, 217, 218).

La spirochétose ictéro-hémorragique ne fut pas rare dans certains secteurs du front durant la guerre. A une époque où le diagnostic ne pouvait être fait que par l'inoculation au cobaye du sang et de l'urine, épreuve qui nécessitait une observation de 10 à 15 jours, nous avons montré avec le Pr Favre (de Lyon), en nous aidant de la méthode de Fontana Tribondeau que la découverte des spirochètes dans les urines constituait un signe de présomption particulièrement précieux pour le diagnostic.

Depuis nos recherches premières, certains auteurs ont pu contester la valeur de la spirochéturie dans la spirochétose ictéro-hémorragique. L'étude suivie d'une observation civile en 1921 nous a permis, avec Henri Janet, d'en donner l'explication.

Cette observation de spirochétose est classique, rien n'y manque : la couleur safran, la congestion conjonctivale, l'intensité des phénomènes douloureux, la fièvre à recrudescence, l'azotémie. Nous n'insisterons que sur l'évolution de la spirochéturie. Morphologiquement, et en nous entourant de toutes les précautions nécessaires, nous n'avons trouvé que deux fois des spirochètes dans les urines. Il s'agit d'une véritable décharge de spirochètes, comme le prouve leur abondance. Cette décharge se produisit juste à la veille de la deuxième recrudescence fébrile. En réalité, la recherche des spirochètes dans les urines par la morphologie est très imparfaite. Il arrive de déceler par l'inoculation des spirochètes dans ces urines quand on n'en voit pas sur les lames colorées.

Ce fait confirme les constatations récentes sur la rareté de la spirochéturie dans l'ictère spirochétosique. Il faut une attention soutenue et une longue observation pour ne pas la laisser passer inaperçue. En cela, les spirochétoses actuelles s'opposent à celles que nous avons vues durant la guerre. Il y aurait donc, à ce point de vue, deux types de spirochétoses, les unes à spirochéturie abondante, les autres à spirochéturie accidentelle. Les premiers appartenaient à ces formes plus fébriles et plus violentes peut-être par nocivité plus grande du virus, peut-être par débilité plus prononcée des malades; les seconds, au contraire, sont des

spirochétoses de temps de paix, faits isolés, maladie « éteinte » en quelque sorte, et sur un terrain plus résistant.

Cette notion compromet grandement la valeur que nous avions les premiers, avec M. Favre, accordée à la spirochéturie. C'est un signe trop infidèle pour que l'on compte sur lui pour le diagnostic. On le cherchera néanmoins, car sa constatation a toujours de la valeur, si les précautions sont prises pour éviter les souillures. Mais le pivot du diagnostic de laboratoire réside actuellement dans le séro-diagnostic de Martin et Auguste Pettit. Ce n'est qu'en l'absence de ce précieux renseignement, que l'on cherchera avec insistance et patience l'élimination des spirochètes dans les urines. Le mieux serait d'inoculer les culots de centrifugation, le cobaye est un moyen plus fidèle que l'examen au microscope. Mais, à l'heure actuelle, on n'a pas trop de moyens d'investigation, le tout est de connaître exactement l'étendue des services qu'ils peuvent rendre.

Au point de vue clinique, nous n'avons pas apporté de notion nouvelle, que l'insuffisance glycuronurique à la période d'état des ictères spirochétosiques et que la fréquence des formes apyrétiques et larvées. Dans un cas nous avons observé un résultat particulièrement impressionnant en faveur de l'efficacité de la sérothérapie par le sérum antispirochétosique de Martin et Auguste Pettit.

Nous avons réuni sous le nom de « Spirochétose française », toute une série de faits cliniques allant depuis l'épidémie de Lorient jusqu'aux faits isolés de la Somme : leur évolution clinique est des plus variables allant depuis l'ictère infectieux, jusqu'à l'embarras gastrique ou la fièvre de nature indéterminée sans ictère. Ces malades présentent une spirochéturie constante, mais si ce spirochète se rapproche morphologiquement du spirochète ictéro-hémorragique, il se distingue en ce qu'il n'est pas pathogène pour le cobaye; le sérum des malades ne contient ni immunisines, ni agglutinines, contre le spirochète japonais. Provisoirement, nous avons proposé de classer ce parasite sous le nom de *spirochœte Pettiti* du nom de l'auteur qui le mit en évidence dans l'épidémie de Lorient.

Avant de classer ces faits, il fallait être certain que ces spirochètes des urines n'étaient pas des éléments de souillure venant du méat ou du gland. Nous avons cherché des spirochètes dans le méat et les urines des sujets sains et atteints de maladies non spirochétosiques.

Quand on recueille chez l'homme des urines de milieu de miction après avoir lavé le méat, on n'observe jamais de spirochétose de souillure. Chez la femme, il faut des urines recueillies par cathétérisme. Ces conclusions ont été confirmées ultérieurement par Noguchi.

Ictère infectieux avec rechute de méningite (318).

A côté de la spirochétose, il reste des ictères infectieux qui semblent de même nature, mais dont la cause bactérienne ne peut être mise en évidence. Exemple cette observation d'ictère infectieux avec réaction méningée aiguë qui présente une recrudescence fébrile avec rechute des accidents méningés comme une spirochétose, mais dont le sang ne contenait ni agglutinine, ni spirochète, dont les urines ne présentèrent aucun spirochète et dont la cause bactérienne échappa entièrement.

II. — ÉTUDES SUR LES CIRRHOSES

Ictère avec décoloration des matières au cours des cirrhoses biveineuses du foie (10).

Les cirrhoses biveineuses du type Laënnec peuvent s'accompagner d'ictère, c'est le cas pour ces exemples rapportés et décrits sous le nom de cirrhoses mixtes. Les faits signalés par nous proviennent de quatre observations suivies dans leur évolution clinique et examinées au point de vue anatomique et histologique après la mort. Il s'agissait de *cirrhose avec ascite*, grosse rate et circulation collatérale, chez lesquelles un *ictère jaune franc* apparut en même temps que les *matières se décoloraient*. Ces ictères au cours des cirrhoses présentèrent une évolution longue de plusieurs mois et une marche chronique. Sans nous prononcer d'une façon définitive sur la cause de cet ictère, nous avons cependant observé une lésion qui nous paraît fréquente au point de vue anatomique : *une sclérose péricellulaire intense*. Ce fait qui nous avait frappé a été signalé de même dans trois travaux sur ce même sujet : le premier de MM. Gilbert et Lereboullet (1908), le second de Norero (1909), et le troisième de Pierre Sonnié-Moret (1910).

Le syndrome ictéro-ascitique des hépatites scléreuses (300).

L'évolution des cirrhoses permet d'opposer deux grands symptômes : l'ascite et l'ictère. L'ascite est le grand signe de la cirrhose de Laënnec, elle s'établit lentement et persiste pendant une longue période. L'ictère, et quand nous parlons d'ictère nous voulons dire seulement l'ictère franc et non le subictère, constitue au cours des cirrhoses alcooliques, qu'elles soient hypertrophiques ou atrophiques, un véritable épiphénomène; il survient soit au début, soit en cours d'évolution, soit à la fin de la cirrhose ascitique. Il est bénin ou grave, aigu ou subaigu, mais

toujours c'est un symptôme d'accompagnement. Ces deux symptômes sont attribuables classiquement à deux lésions différentes, l'ascite relevant d'une hypertension portale conséquence de la sclérose hépatique, l'ictère résultant d'une poussée

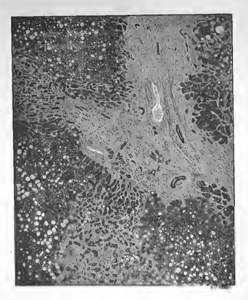


Fig. 36. — Cirrhose annulaire à petits anneaux. Le tissu fibreux dense pénètre dans la périphérie des îlots de parenchyme, dissociant plus ou moins les cellules hépatiques ou les groupements de cellules. Les cellules hépatiques sont frappées de dégénérescence graisseuse d'une façon massive. Les capillaires sanguins ont disparu entre ces vacuoles graisseuses.

dégénérative hépatique aiguë ou lente, légère ou intense, avec ou sans sclérose péricellulaire.

Certains faits ne peuvent relever de cette interprétation et semblent unir ces deux symptômes dont la pathogénie est si différente.

Ayant eu l'occasion de suivre dans le service du Pr Chauffard, l'évolution d'un syndrome d'ascite rapide survenant à la suite d'un ictère franc chez des cirrhotiques alcooliques, nous en avons fait l'étude clinique et anatomique de

façon à saisir comment se reliaient ces deux symptômes. Nous proposons avec Paul Brodin de le nommer syndrome ictéro-ascitique pour établir le groupement

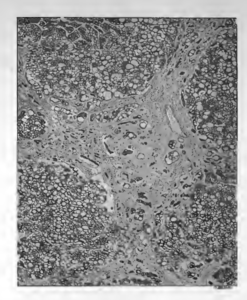


Fig. 37. — Cirrhose annulaire présentant les mêmes caractères que la précédente, mais avec plus de néocanalicules biliaires et moins de tendance à la diffusion intralobulaire. La dégénérescence graisseuse du parenchyme est encore plus étendue et intéresse avec la même intensité les cellules ou les groupements de cellules détachés par la cirrhose.

clinique. Les deux signes se serrent si étroitement qu'on ne peut s'empêcher de les attribuer à une même lésion.

Notre travail est synthétisé dans cette courte conclusion :

Au cours de certaines cirrhoses à évolution insidieuse jusqu'alors, peut survenir, sous l'effet d'une cause toxique ou infectieuse, un syndrome clinique caractérisé par l'apparition d'abord d'un ictère franc plus ou moins prolongé avec ou sans décoloration complète des matières, puis, plus ou moins rapidement, d'une ascite plus ou moins abondante.

Ce syndrome peut être aigu ou subaigu, curable ou mortel.

A l'autopsie, on trouve une cirrhose annulaire intense et une dégénérescence

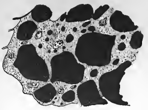


Fig. 38. — Dégénérescence graisseuse massive dans une hépatite tuberculeuse graisseuse. Le foie n'est pas fibreux, son volume augmente au fur et à mesure, il n'apparaît ni ictère ni ascite.



Fig. 39.

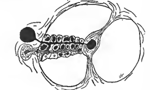


Fig 40.

Fig. 39 et 40. — Schéma objectivant notre façon d'expliquer le syndrome ictero-ascitique. La figure de gauche montre le foie dans son organisation primitive avec sa cirrhose annulaire. En gris, les voies biliaires; en noir, les voies sanguines. L'équilibre des pressions est suffisant pour qu'il n'existe aucune gêne de circulation ni de la bile ni du sang.

La figure de droite fait observer les modifications apparues avec dégénérescence graisseuse, compression et disjonction du capillicule billiaire, compression du capillaire sanguin et ainsi continuité compressive entre les enserrements créés par la sclérose.



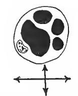


Fig. 41. — Schéma montrant dans leurs proportions relatives : la cellule hépatique normale avec ses mitochondries à gauche; la cellule hépatique de dégénérescence graisseuse avec ses grandes vacuoles. Les flèches indiquant les axes de pression excentrique.

graisseuse massive. Devant l'impossibilité de trouver la moindre preuve d'une

évolution aiguë de la cirrhose, nous admettons que c'est la dégénérescence graisseuse qui est la cause de l'évolution du syndrome.

En augmentant ses dimensions par la distension graisseuse, la cellule hépatique, bloquée dans le lobule encerclé de tissu fibreux, augmente la gêne circulatoire de la bile et du sang, d'où apparition rapide de l'ictère et de l'ascite par hypertension portale. Envisagée de cette façon, l'ascite peut traduire indirectement un processus d'hépatite dégénérative. C'est ce qui explique dans certains cas sa disparition complète, malgré la persistance de la cirrhose.

La conclusion thérapeutique qui en découle est la nécessité d'un traitement opothérapique.

Les hémorragies des hépatiques sont-elles d'origine sanguine ou capillaire (320)

Les hémorragies cutanées, muqueuses ou viscérales constituent une complication fréquente des maladies du foie. Elles surviennent en étroite relation avec les signes d'insuffisance fonctionnelle du foie. Cette opinion découle de l'observation clinique et l'on pourrait dire qu'en excluant les ruptures de varices œsophagiennes et hémorroïdaires des hypertensions portales toutes les hémorragies des hépatiques y compris les épistaxis traduisent un processus d'insuffisance hépatique.

Comme le foie joue un rôle indispensable dans la formation du fibrinogène et du thrombogène et que l'ablation du foie chez l'animal rend le sang incoagulable, il était rationnel d'attribuer les processus hémorragiques des hépatiques à un trouble de la coagulation sanguine.

Les hépatiques présentent parfois, en effet, des altérations de la coagulation et de la crase sanguine. C'est ce que P. Émile-Weil, Bocage et Isch-Wall ont nommé le syndrome d'insuffisance hémocrasique du foie. Il consiste surtout dans le retard de coagulation, dans la redissolution du caillot, et dans l'augmentation d'ailleurs variable du temps de saignement.

Sans discuter ici les raisons de ces différents caractères hématologiques, nous les avons étudiés, non comme P. Émile-Weil, Bocage et Isch-Wall dans leur relation avec l'insuffisance hépatique, mais dans leur relation avec les processus hémorragiques des hépatiques.

La plupart des malades que nous avons étudiés étaient atteints de cirrhoses. Nous les avons classé avec M. Diaconescu non suivant la maladie hépatique, mais suivant l'importance des hémorragies :

Chez tous nos malades nous avons étudié le signe du lacet, le temps de coagulation, le temps de saignement, la rétraction et redissolution du caillot.

Phénomènes d'origine sanguine. — La coagulation est rarement retardée. Elle se produit entre la sixième et la neuvième minute, rarement plus tard. Presque

toujours, la rétraction du caillot a été normale et le caractère de l'émiettement du caillot peu net. Le caillot de ces sujets se casse avec facilité par agitation. Nous avons étudié la redissolution du caillot sous huile de vaseline. Ce phénomène, nous l'avons observé dans plusieurs circonstances, mais il ne nous a pas semblé se lier aussi étroitement qu'on l'a écrit aux signes d'insuffisance hépatique.

Phénomènes complexes d'origine sanguine et capillaire. — Lorsqu'un capillaire saigne, il faut faire intervenir deux facteurs, l'altération du sang ou l'altération du capillaire. C'est à ce point de vue que l'étude du temps de saignement peut offrir chez les hépatiques un très grand intérêt. Le temps de saignement peut s'étendre dans certains ictères avec hémorragies jusqu'à sept à huit minutes, mais, nous ne pensons pas qu'il y ait un rapport constant entre la prolongation du temps de saignement et la tendance hémorragipare.

Nous pourrions en dire autant du lacet; la provocation des taches purpuriques par le lien élastique au coude en dix minutes est peut-être fréquente chez les hépatiques, elle n'est pas constante et régulière chez les hémorragiques.

Or, l'épreuve du lacet est vraiment une épreuve de résistance capillaire. C'est de toutes les épreuves que nous avons étudiées celle qui rentre le plus dans l'ordre des conditions cliniques.

En comparant les signes sanguins et capillaires nous concluons que la cause des hémorragies des hépatiques réside dans une altération de résistance des petits vaisseaux, artérioles et capillaires.

Nous montrons que certains signes font penser à une méiopragie vasculaire chronique; varicosités capillaires, nœvi vasculaires, taches rubis.

Ces constatations classiques mettent en relief l'altération du petit réseau vasculaire de la peau et des muqueuses chez les hépatiques en général et chez les cirrhotiques en particulier. Loin de nous l'idée de vouloir prétendre que cette altération est spéciale aux hépatiques, dans certaines circonstances elle apparaît sans qu'il existe la moindre altération du foie.

Cette distension vasculaire des hépatiques anciens est, à notre avis, le signe qui doit diriger dans la recherche de la cause des hémorragies qu'ils présentent. Ces malades font une véritable maladie des petits vaisseaux. Dans les formes aiguës, le capillaire n'a pas le temps de se distendre, il se rompt, d'où les hémorragies des grands ictériques. Dans les formes chroniques, le capillaire lentement se distend et finalement peut encore se rompre, comme on l'observe si souvent au cours des cirrhoses.

Il y a donc rupture par maladie du capillaire et, comme cette maladie est diffuse, on comprend la gravité des hémorragies des hépatiques qui est plus subordonnée à la multiplicité des points de rupture qu'à l'importance de leur ouverture.

La cause de ces altérations de la résistance capillaire ne peut être discutable, c'est l'insuffisance hépatique. C'est si vrai que la tendance hémorragipare est un excellent symptôme pour juger des grands troubles fonctionnels du foie.

Les signes d'alarme de la grande insuffisance hépatique (364).

Nous réunissons un certain nombre de symptômès qui à notre avis permettent de prévoir la grande insuffisance hépatique.

Parmi les symptômes généraux, nous insistons sur la *rapidité de l'amaigrissement* qui peut faire penser à un cancer ou à toute autre maladie cachectisante, sur la *sécheresse spéciale de la peau* et la sécheresse de la langue qui contrastent avec les *œdèmes tégumentaires déclives*. L'indifférence psychique et affective domine l'état nerveux, et les varicosités capillaires l'état vasculaire. Mais nous insistons particulièrement sur ce que nous appelons *l'état carminé de la muqueuse buccale* : rougeur spéciale de la muqueuse du voile, du pharynx et de la face interne des joues en dehors de toute évolution de muguet. Les petites ruptures vasculaires témoignent de la méiopragie capillaire et des coliques hépatiques sourdes traduisent le processus de périhépatite. Enfin la *poussée d'ictère* avec hypotension artérielle complète ce tableau. Ces symptômes surtout, lorsqu'ils sont groupés, sont d'un fâcheux pronostic.

Ictère hémolytique acquis avec fragilité globulaire au cours d'une cirrhose biveineuse (84).

Les ictères hémolytiques sont exceptionnels au cours des cirrhoses alcooliques avec ascite. Nous en avons recueilli une observation complète, clinique, hématologique et anatomique, dans le service du Pr Albert Robin. Cette observation offre quelques particularités intéressantes : apparition de l'ictère à la suite de grandes hématémèses, intensité de l'anémie qui voisine l'anémie pernicieuse, fragilité globulaire intense et abondance des hématies granuleuses.

Diabète bronzé (139).

A l'occasion d'un cas de diabète bronzé, nous avons montré l'importance des processus d'hémolyse. La résistance globulaire était, dans ce cas, assez variable, mais traduisait, d'une façon certaine, une fragilité passagère. Après avoir discuté les théories hépatogènes et hématogènes, nous montrons que, si on veut se rendre compte des différents symptômes de cette maladie, il faut faire intervenir à la fois les deux genres de troubles, une hémolyse exagérée et un trouble de l'élimination hépatique.

Le problème de la curabilité des ascites dans les cirrhoses alcooliques (343).

Ayant réuni 14 observations de cirrhoses à ascites curables, nous avons cherché les raisons de cette curabilité des ascites.

Il nous a semblé tout d'abord que ces ascites curables appartiennent à des intoxications récentes. Ce n'est pas dire que les cirrhoses rapidement constituées auront une allure bénignes, elles sont au contraire souvent graves. Mais il nous a semblé nettement que les ascites curables étaient plus fréquentes dans des cirrhoses dues à des intoxications récentes plutôt qu'à des intoxications anciennes.

C'est pour une raison semblable que sur nos 14 observations, 8 appartiennent à des femmes. Chez la femme, la cirrhose est moins progressive que chez l'homme et subit des poussées évolutives.

Parmi les caractères cliniques de ces ascites curables signalons la fréquence de l'hypertrophie hépatique, la rareté du syndrome ictéro-ascitique, l'absence de caractère spécial de l'ascite, la fréquence des poussées évolutives de l'ascite et le manque de progressivité, l'inconstance d'effet du traitement cyanuré.

Nous cherchons ensuite les raisons de cette curabilité :

Il ne s'agit pas d'ascite tuberculeuse. — L'inoculation au cobaye resta négative dans nos cas. Nous insistons sur les erreurs qui peuvent se glisser dans cette épreuve et fixons le danger des contaminations de cages.

Il ne s'agit pas toujours d'ascite syphilitique. — Le Pr Letulle a insisté sur la relative fréquence de la syphilis et trouve 74 cas positifs de réaction de Wasserman sur 154.

Nous reprenons les preuves apportées à l'appui de la nature syphilitique, nous n'en retiendrons que trois : une preuve étiologique, la notion antécédente de syphilis, une preuve biologique, la réaction de Wassermann positive, une preuve thérapeutique, l'action du traitement spécifique.

La syphilis avouée ou démontrée par l'existence de stigmates, leucoplasie, signe d'Argyll, aortite, s'est retrouvée dans 4 cas sur 14. Mais nous montrons avec un exemple à l'appui que la constatation d'une syphilis dans les antécédents ne suffit pas pour affirmer que la cirrhose en évolution soit une cirrhose syphilitique. On peut faire une cirrhose éthylique malgré que dans les antécédents se retrouve une syphilis incontestable.

Beaucoup plus fréquentes sont les réactions de Wassermann positives. Je ne dis pas fréquence de la syphilis, car d'après notre expérience il se glisse dans la circonstance une cause d'erreur venant du pouvoir anticomplémentaire du sérum de certains cirrhotiques. Il faut, chez ces malades, ne faire comme technique que la méthode des sérums chauffés à moins d'évaluer chaque fois le taux complémentaire des sérums non chauffés. Souvent le Hecht est positif, quand le Wassermann

est négatif. Mais ce n'est pas tout, il se peut que la fixation du complément sur l'antigène foie se produise par le seul fait de l'insuffisance hépatique. Nous avons vu deux fois une réaction de Wassermann négative au cours d'une cirrhose devenir positive sous l'effet de l'insuffisance hépatique terminale.

Reste l'argument thérapeutique. Les résultats obtenus avec le traitement cyanuré devait faire penser à l'intervention possible de la syphilis dans le déterminisme de la cirrhose.

Nous ne nions pas l'existence de cirrhose syphilitique, mais nous nous inscrivons contre la valeur de l'argument thérapeutique pour prouver la nature syphilitique sinon de la cirrhose, du moins de l'ascite et à l'appui de cette manière de voir nous apportons plusieurs arguments :

1° *Les médicaments antisyphilitiques ne sont pas interchangeables.* — Dans les cirrhoses, le cyanure de mercure est le seul médicament actif, l'iodure de potassium est bien moins efficace, les sels de bismuth parfois efficaces, parfois inefficaces, les novarsenicaux pour le moins inutiles, souvent même dangereux. Par contre, dans la véritable syphilis du foie, les sels de bismuth et même les arsénobenzols nous ont rendu des services indiscutables.

2° *Si une rechute survient, le traitement le plus souvent n'agit plus.* — Les faits sont nombreux à l'appui de cette constatation. Si bien que nous sommes arrivés à cette conclusion : quand on a eu la chance d'obtenir une régression d'ascite, il faut éviter à tout prix une récidive, car la reprise du traitement est loin de pouvoir donner les mêmes résultats qu'à la première épreuve. Le fait est même applicable aux cirrhoses alcooliques des syphilitiques.

3° *Il n'y a aucun rapport entre la positivité de réaction de Wassermann et le résultat obtenu par le traitement spécifique.* — Nous avons traité plus de 30 ascites de cirrhose par, soit le traitement cyanuré, soit le traitement bismuthique. Certaines ont été améliorées, d'autres non améliorées, d'autres enfin aggravées. Or, sur 8 ascites nettement aggravées, 4 présentaient une réaction de Bordet positive. Sur 6 ascites améliorées, deux seulement avaient une réaction positive. Je suis arrivé à cette opinion, c'est que pour être fixé sur le résultat d'un traitement cyanuré dans une cirrhose, il ne faut pas se guider sur la réaction de Wassermann.

La dégénérescence ascitogène. — Nous partageons entièrement l'opinion du Pr Maurice Villaret sur le rôle prédominant de l'hypertension portale dans le déterminisme de l'ascite. Mais comment expliquer la curabilité de l'ascite quand la cirrhose, cause de l'hypertension portale, ne subit aucun changement? C'est qu'à notre avis l'ascite peut se rattacher à un processus de dégénérescence cellulaire.

L'apparition brusque d'une ascite au cours d'une cirrhose est souvent subordonnée à un « à-coup » toxique ou infectieux. Il n'y a pas toujours d'ictère témoignant de l'atteinte brusque du parenchyme, mais tous les signes cliniques d'une

part, d'exploration fonctionnelle de l'autre, témoignent de l'atteinte parenchymateuse. On peut dire que dans l'ascite à début rapide au cours d'une cirrhose hypertrophique anascitique jusqu'alors, il y a toujours une brusque insuffisance hépatique.

Si l'ascite est tributaire de la fonction cellulaire dans certains cas, on peut très bien en expliquer la disparition par l'amélioration de la fonction hépatique. Et c'est ce que l'observation des faits démontre.

La raison des améliorations obtenues avec le cyanure de mercure par voie veineuse nous semble devoir être cherchée dans la simple action toxique des médicaments employés. Cette intoxication légère provoque une réaction cellulaire compensatrice. Dans les cirrhoses, le résultat est subordonné au *coefficient d'intégrité cellulaire.* Si les cellules hépatiques sont atteintes d'une manière diffuse et que l'intoxication ne rencontre que des éléments à résistance amoindrie, la réaction est nulle, le traitement fait long feu. Si l'intoxication est trop brutale, on détruit, au lieu d'exciter, les dernières cellules restantes, le fait s'observe par exemple avec les arsénobenzols.

La résorption d'une ascite pour toutes ces raisons nous apparaît comme la conséquence d'une hépatopoïèse. La cirrhose reste, mais le lobule se répare. Le traitement doit viser ce but par le repos, par un régime suffisant apportant en hydrates de carbones, en graisses et en protides les éléments indispensables d'une réparation cellulaire et au besoin par une opothérapie modérée associée à une épreuve toxique hépatopoïétique prudente sous le contrôle permanent des signes cliniques d'une part et des explorations fonctionnelles bien conduites de l'autre.

Le diabète au cours des cirrhoses alcooliques (388).

Au cours des cirrhoses alcooliques courantes, sans comprendre les cirrhoses pigmentaires, on peut distinguer trois types de diabète : un petit diabète, un grand diabète sans consomption, un grand diabète consomptif. Ce sont, somme toute, les divisions courantes des diabètes en dehors des cirrhoses.

Le *petit diabète* n'est pas rare. On l'observe au cours des cirrhoses hypertrophiques alcooliques, le plus souvent avant toute ascite et toute grosse rate. Au début on n'observe souvent qu'une glycosurie intermittente post-prandiale, véritable glycosurie alimentaire, le chiffre de sucre s'élève à 2 et 3 grammes, puis disparaît. Le P[r] Chauffard, Brodin et Zizine ont montré qu'en réalité cette glycosurie ne traduit qu'une poussée glycémique au-dessus d'un taux déjà élevé auparavant.

Rapidement, la glycosurie devient permanente, à peine exagérée par les repas chargés en hydrates de carbone. Elle se maintient aux environs de 2 à 6 grammes.

Jamais le cirrhotique présentant cette petite glycosurie ne présente de polyurie, ni de polydipsie, ni de polyphagie. Les signes de grand diabète font défaut.

Le grand diabète sans consomption s'observe peut-être moins souvent que le précédent, mais il n'est pas rare. Il appartient aussi aux cirrhoses hypertrophiques alcooliques, mais dans les observations que nous possédons, il s'agit toujours d'une cirrhose à gros foie dur et souvent à grosse rate.

Nous en rapportons trois observations démonstratives.

Le *grand diabète consomptif* peut aussi s'observer au cours d'une cirrhose et se compliquer de coma diabétique auquel s'associent des signes de grande insuffisance hépatique.

Nous avons insisté sur les accidents que peuvent présenter ces diabétiques cirrhotiques, car ils paraissent assez impressionnants. On sait que le diabétique offre une résistance minime aux maladies infectieuses; d'autre part l'anergie du cirrhotique au cours de ces mêmes maladies est encore plus marquée. Quand un malade réunit ces deux maladies, sa résistance est à ce point amoindrie que la diffusion infectieuse prend une importance formidable.

Nous résumons deux observations de septicémies avec abcès et manifestations métastatiques chez deux cirrhotiques diabétiques : l'un présentant des abcès et arthrites suppurées à staphylocoques, l'autre une septicémie avec double parotidite.

Nous rapportons, à côté de ces cas de cirrhoses compliquées, de diabète deux observations de diabète ancien compliqué de cirrhose. Mais le mode de succession du diabète et de la cirrhose ne change rien à la résistance des malades aux infections.

Peut-on maintenant tenter une interprétation de la pathogénie des diabètes au cours des cirrhoses? Ce serait bien prématuré à une époque où le diabète lui-même s'entoure toujours d'obscurités impénétrables. Certes, avec le Pr Marcel Labbé, on peut opposer les glycosuries alimentaires et les glycosuries spontanées des débuts de cirrhoses, aux vrais diabètes hépato-pancréatiques où la cirrhose s'associe à une sclérose pancréatique.

La glycosurie alimentaire est bien rapide pour ne pas être le symptôme d'une simple insuffisance glycopexique du foie avec insuffisance de la glycolyse tissulaire. C'est donc souvent un trouble de légère insuffisance hépatique.

Dans la glycosurie permanente la longue durée de l'évolution, la résistance remarquable des malades, la bénignité des symptômes, font certes penser à une hyperhépatie dans la conception de Gilbert, Castaigne et Lereboullet. Les travaux récents de Lœvi sur la glycémine permettent peut-être de reprendre cette conception.

Mais chez les cirrhotiques plus avancés, la sclérose pancréatique est sinon certaine, du moins très probable. Nous en avons vu un exemple dans nos obser-

vations. On peut très bien admettre que lentement le trouble hépatique entraine l'apparition du trouble pancréatique.

III. — TRAVAUX DIVERS DE PATHOLOGIE HÉPATIQUE

L'anergie hépatique dans la tuberculose (278-313).

Avec Paul Brodin, nous avons insisté sur l'état de moindre résistance des hépatiques en face de la tuberculose et proposé pour exprimer cet état le terme d'*anergie hépatique*. Nous en avons réuni plusieurs preuves : 1° des preuves anatomo-cliniques, 2° des preuves biologiques et 3° des preuves expérimentales.

1° *Preuves anatomo-cliniques*. — Nous avons étudié des faits de cirrhoses à marche aiguë et fébrile. L'histoire clinique en était nettement coupée en deux : une première étape de cirrhose alcoolique avec ascite, une deuxième étape d'ictère avec insuffisance hépatique, accentuation des troubles nerveux de l'alcoolisme et surtout avec fièvre oscillant entre 38° et 39°. La première durait de six à vingt mois, la deuxième à peine quelques semaines ou même quelques jours. Ces faits sont d'observation courante.

A l'autopsie on trouve bien toujours une lésion tuberculeuse, mais elle est ancienne, fibreuse ou fibro-caséeuse, pulmonaire, pleurale ou ganglionaire, lésion très limitée et qui était passée inaperçue durant un examen clinique.

L'éclosion granulique varie comme siège. Elle peut être péritonéale, et fait curieux sans changer notablement la formule endothéliale de l'ascite probablement en raison du caractère tardif d'apparition de l'infection tuberculeuse, pulmonaire, rénale et méningée.

C'est justement cette répartition différente et variable du processus granulique, de même que l'inconstance du type anatomique cirrhose graisseuse, la netteté évidente des deux étapes évolutives, l'une lente et torpide, l'autre aiguë et fébrile, l'opposition qu'il y a entre des lésions anciennes et constituées et des éruptions granuliques récentes et sans processus de sclérose, ce sont tous ces arguments qui nous font admettre que la cirrhose éthylique est primitive, la granulie secondaire.

L'atteinte hépatique crée un état de méiopragie qui favorise le réveil et la généralisation d'une infection tuberculeuse antérieure. On peut avec les classiques attribuer cette fréquence de la tuberculose à l'intoxication alcoolique. Nous pensons que la raison est tout autre, et ceci pour deux arguments :

Le premier est que : chez les alcooliques nerveux ou gastriques, ou latents, toute proportion gardée, la tuberculose est bien moins fréquente que chez les alcooliques atteints des différentes formes de dégénérescence hépatique.

Le deuxième est que : le terrain hépatique en insuffisance hépatique, comme

celui des cirrhotiques, se montre, en présence de l'intoxication tuberculeuse, dans un état méiopragique dont la traduction clinique se manifeste clairement avec la cuti-réaction à la tuberculine.

2° *Preuves biologiques.* — Pour le deuxième argument, nous apportons les résultats des cuti-réactions à la tuberculose chez les sujets suspects de trouble du fonctionnement hépatique.

Il résulte de ces faits que la cuti-réaction est négative presque toujours au cours des affections qui traduisent un trouble sérieux du fonctionnement hépatique : hépatites scléreuses, cancer du foie, ictères aigus bénins et graves, asystolie hépatique. L'état des fonctions du foie joue un rôle primordial ; c'est ainsi que dans les cirrhoses au début ne présentant encore aucun signe certain d'insuffisance hépatique, la cuti-réaction est encore positive pour devenir négative quand ces signes apparaissent et se développent. On pourrait dire que la cuti-réaction par ses résultats fournit un renseignement pronostique sur la marche de l'insuffisance fonctionnelle au cours des affections du foie.

On pourrait objecter que le caractère négatif des réactions résulte d'une absence d'infection tuberculeuse récente chez les hépatiques, si cette opinion n'allait pas à l'encontre de tout ce que nous enseigne l'évolution des cirrhoses d'une part, et les relations qui unissent l'alcoolisme et la tuberculose.

Nous nous sommes demandé d'où provenait cette négativité de réaction des ictériques et des hépatiques. Elle ne vient pas du sérum, le sérum ictérique mêlé à la tuberculine ne change rien aux caractères de la cuti-réaction. La raison de cette négativité réactionnelle nous échappe encore.

3° *Preuves expérimentales.* — Nous avons réalisé chez le cobaye des lésions hépatiques avec des injections d'huile phosphorée. Puis quand ces animaux étaient atteints d'hépatite graisseuse, nous les inoculions avec du bacille de Koch peu concentré. Suivant la technique de Rob. Debré, Paraf et Luc. Dautrebande nous avons fixé la date de la première cuti-réaction positive à la tuberculine. Normalement cette période ante-allergique s'étend du 6e au 10e jour, chez les cobayes à foie dégénéré, elle s'étend du 25e au 40e jour. Il y a donc retard évident de la première cuti-réaction positive. Ces faits expérimentaux prouvent encore l'importance du foie dans la défense antituberculeuse.

Cette conception de l'anergie hépatique dans la tuberculose n'a pas été sans soulever des protestations. Nous avons répondu à celles qui furent apportées par Léon Daniello (de Cluj), nous ne reviendrons pas sur l'argumentation de cette réponse. Les critiques de cet auteur, qui observe dans un service de tuberculeux, ne tiennent pas devant les trois ordres de preuves précises que nous avons réunies pour établir la notion de l'anergie hépatique.

Les kystes hydatiques gazeux du foie (307).

Parmi les kystes hydatiques gazeux du foie, il en est qui restent fermés et ne communiquent ni avec les cavités digestives ou respiratoires, ni avec l'extérieur. Nous en avons observé un exemple. Il s'agissait d'un ancien kyste hydatique du foie à siège épigastrique chez une jeune fille. Sous l'effet d'une infection à *proteus*, il devient brusquement douloureux et sonore. La ponction exploratrice permet de retirer un pus fétide. L'opération faite par Baumgartner ouvre un kyste hydatique en pleine infection putride avec des gaz. La malade guérit. A cette occasion nous repassons les signes cliniques de ces pneumokystes spontanés.

Le syndrome pleuro-pulmonaire de la base dans les abcès du foie. L'exploration lipiodolée des abcès du foie (380).

Deux observations où, pendant une période de plusieurs mois, cinq mois dans la première, deux mois dans la deuxième, un abcès du foie évolua sous le couvert d'une congestion pleuro-pulmonaire de la base droite dans la première, de la base gauche dans la deuxième.

La première observation se rapporte à un sujet qui au cours d'un diabète en apparence banal fait une congestion pulmonaire de la base droite. Cette congestion pulmonaire dès le début se montre torpide comme caractère, la fièvre en est le seul signe général, pas de toux, pas de dyspnée, de la submatité, quelques râles, un souffle inconstant, et c'est tout. La fièvre persiste sans arrêt. Le malade traîne pendant quatre mois une lamentable existence de fébrile qui maigrit de plus en plus. Cinq mois plus tard, ces signes persistent encore, mais cette fois le foie a considérablement augmenté de volume, il bombe nettement en une voussure douloureuse de la largeur de la main. Le diagnostic d'abcès du foie ne nous semble pas discutable. Quelques jours de traitement émétinien mettent fin miraculeusement à cette histoire qui avait duré plus de six mois. Le malade guérit de son gros foie et de sa congestion pleuro-pulmonaire de la base droite.

La deuxième observation se signale aussi par l'importance des signes de congestion pleuro-pulmonaire pendant les deux mois qui précèdent la superficialisation de l'abcès du foie. La raison de l'atteinte rapide de l'état général nous échappait, quand l'apparition d'un frottement du péricarde, l'étalement anormal de la matité à droite du sternum nous incitent à pratiquer une ponction exploratrice dans l'angle xyphocostal gauche derrière le sternum et nous retirons du péricarde quelques gouttes d'un pus jaune bien lié, épais, filant, aseptique. Trois jours plus tard la saillie du foie à l'angle épigastrique s'accuse, une saillie globuleuse apparaît; nous ponctionnons verticalement et retirons du pus bien lié, très liquide

chocolat, distinct macroscopiquement et microscopiquement du pus péricardique, mais aussi aseptique.

Jusqu'alors l'histoire se résume donc ainsi : pleuro-pneumonie, péricardite, abcès du foie. Mais le volume de l'abcès dont nous retirons un litre et demi nous permet d'affirmer — que le pus s'y développait depuis longtemps, — que l'abcès du foie s'était compliqué successivement de pleuro-pneumonie et de péricardite suppurée aseptique. Avec les piqûres d'émétine, la fièvre tombe en 24 heures et le malade guérit.

De cette observation nous tirons deux enseignements :

Le premier, un enseignement d'*exploration radiologique*. Dans cette cavité hépatique d'où nous avions retiré un litre et demi de pus chocolat, nous avons injecté 5 centimètres cubes de lipiodol ascendant et 5 centimètres cubes de lipiodol descendant. Ces injections sont restées indolentes. Elles ont permis la délimitation de l'abcès et nous démontrent l'importance de son étendue.

Vingt et un jours après l'injection de lipiodol, le lipiodol se voit encore sous la forme d'une ligne horizontale aussi étendue, transversale, mais beaucoup plus haut à quelques centimètres de la voûte diaphragmatique. *L'abcès se comble de bas en haut et non transversalement.* La cavité s'aplatit dans un seul sens à mesure de la résorption du liquide épanché.

Nous croyons ces constatations toutes nouvelles; elles éclairent un point très délicat de topographie *in vivo* des abcès intra-hépatiques.

Le *deuxième* enseignement que l'on peut tirer de cette observation s'applique à la possibilité de traiter par simple ponction évacuatrice des abcès du foie très volumineux en s'aidant de l'émétine sous-cutanée et intracavitaire. La chute de la température se produit rapidement bien avant la résorption de l'abcès. On peut en conclure que la température se rattache à la vie des amibes de la paroi de l'abcès, ces amibes sécrétant une substance pyrétogène qui disparaît quand elles sont tuées par l'émétine.

Ce caractère de suppuration torpide permet d'expliquer les résultats obtenus par le traitement émétinien dans des abcès même très volumineux comme le nôtre.

La stagnation biliaire intravésiculaire (382).

L'emploi des deux méthodes modernes d'investigation, le tubage duodénal et la cholécystographie de l'autre, a montré qu'à côté de la lithiase vésiculaire et des cholécystites et en dehors de tout obstacle mécanique, il existe un autre syndrome purement fonctionnel dû à l'insuffisance contractile de la vésicule et par là à la stagnation biliaire intravésiculaire (cholécystatonie de M. Chiray).

Comme signes, ce syndrome peut ainsi se résumer : anorexie répulsive et élective, sensation d'amertume matinale, vomissement bilieux, lourdeur de tête qui se groupent dans ce que nous nommons la matinée bilieuse. En plus on observe des signes de dystonie gastrique et de stase colique. La vésicule est douloureuse, parfois émergente. Le tubage ramène une bile très épaisse et fortement colorée. Il existe en même temps des petits signes d'insuffisance hépatique sur lesquels nous insistons.

Ces phénomènes évoluent d'une façon paroxystique. A certains moments peuvent apparaître une migraine biliaire. Ces migraines ne sont pas toujours rapidement et constamment influencées par le traitement de la stagnation.

Comme complications, nous signalons les cholécystites, la lithiase biliaire et les coliques hépatiques sans lithiase constituée. Nous terminons cette étude par les indications thérapeutiques : tubage, médication, régime.

Un cas de gros foie polykystique (391).

Exposé d'une observation de gros foie polykystique, avec éosinophilie à 4,7 p. 100 et réaction de Casoni positive, pris pour un kyste hydatique. Ce cas fut opéré et le diagnostic fut évident au simple examen. Ce gros foie polykystique ne s'accompagnait d'aucun signe de lésion rénale, ni albuminurie, ni azotémie et l'exploration fonctionnelle du foie montra des fonctions biliaire et chromagogue normales, une atteinte de la fonction glycopexique et plus marquée de la fonction azotée. Les prélèvements biopsiques ont confirmé nettement la nature adénomateuse kystique de cette lésion qui se forme aux dépens des canalicules biliaires.

Au point de vue clinique nous en déduisons qu'il ne faut pas pour le diagnostic s'appuyer sur les signes rénaux associés, ces signes peuvent manquer, la maladie polykystique peut atteindre seulement le foie, de même l'éosinophilie et la réaction de Casoni n'ont pas de valeur suffisante pour caractériser le kyste hydatique. Le signe différentiel qui nous paraît le plus fidèle est dans le cas de maladie polykystique la constatation de plusieurs kystes accessibles à la palpation, tandis que dans le kyste hydatique, il n'existe le plus souvent qu'un seul kyste.

MALADIES DU TUBE DIGESTIF

Dystonie gastrique (335).

Mal décrite et confondue avec les dyspepsies qu'une confusion de terme a qualifié de nervomotrices, la dystonie gastrique n'est qu'un trouble moteur gastrique et les phénomènes d'hypersécrétion tardive n'en sont que la conséquence. Nous avonins s té sur les caractères cliniques de ce syndrome clinique.

Maladie des villes, apparaissant sous l'effet d'épreuves morales ou de surmenage intellectuel, elle se traduit par de simples lourdeurs digestives avec distension gastrique, qui persistent pendant 4 à 5 heures après le repas, et qu'accompagnent à la fin des régurgitations acides. Nous signalons en même temps tout un cortège de symptômes secondaires, qui s'associent à cette simple lenteur de digestion gastrique.

Ces sujets ne sont pas des dyspeptiques. Rien n'est plus variable que leur chimisme gastrique : le taux d'acidité totale ou d'acidité chlorhydrique varie suivant les époques et surtout suivant les temps d'examen et comme nous l'avons vu souvent ces malades peuvent guérir complètement de leurs troubles en conservant le même chimisme gastrique.

Mais ce que nous avons toujours vu c'est une contradiction certaine entre l'examen clinique et l'examen radiologique. Aux rayons, contractions nettes, normales, pas de retard d'évacuation, à l'examen clinique fait quatre ou cinq heures après le repas, estomac atone dilaté, clapotant avec facilité. Cet estomac ne se contracte pas en position couchée, tandis que chez les sujets normaux maigres on voit et on sent facilement les ondes et le globe de contraction, ces ondes et ce globe n'apparaissent chez les dystoniques qu'après percussion ou malaxation de la grande courbure, comme s'il fallait réveiller un muscle endormi. On peut aussi se rendre compte cliniquement de cette paresse musculaire par l'*auscultation du pylore*. Après percussion gastrique on entend très nettement le bruit d'éjaculation duodénale et on peut en fixer l'importance et la facilité de reproduction. Sur ces arguments nous affirmons que ces estomacs sont encore pleins cinq heures après le repas et que par une excitation aussi simple qu'une percussion on réveille leur contraction. Pourquoi de telles différences entre l'examen radiologique et l'examen clinique? Certainement à cause du poids différent des repas, les laits radiologiques sont de densités élevées et excitent par cela même le muscle, les repas des dystoniques sont peu abondants et légers comme poids.

Ces sujets ont pour nous un simple trouble de la contraction gastrique.

Sur cette base que la dystonie gastrique a pour origine un état du système nerveux organo-végétatif, nous insistons sur l'importance du changement de milieu, d'une thérapeutique alcaline faible ou acide faible, ce qui importe surtout c'est d'exciter le muscle par une transformation, ou plus acide, ou plus alcaline du milieu gastrique, et un régime chargé en celluloses peu restrictif et varié, activateur de contraction. Les dystoniques ne doivent pas être confondus avec les dyspeptiques, la variabilité des symptômes n'est possible qu'avec un trouble moteur, l'inconstance de la constitution du suc gastrique prouve que l'état dyspeptique n'en est qu'une conséquence et c'est pour opposer la variabilité de l'évacuation du repas normal ou de la baryte radiologique que nous avons proposé le terme de dystonie gastrique.

La cachexie restrictive (351).

Syndrome clinique dû à une restriction alimentaire progressive, distinct nettement de l'anorexie mentale. Ces restrictifs sont des nerveux raisonneurs qui ont sous l'effet de signes vagues de dystonie progressivement réduit leur alimentation autant d'une façon quantitative que d'une façon qualitative. Nous étudions les symptômes de ce syndrome fonctionnel : l'état anxieux, la cachexie, les troubles digestifs, les phénomènes consécutifs. Cette maladie bien reconnue par l'état nerveux des malades et la négativité des signes organiques, physiques et radiologiques, guérit par influence suggestive et reprise progressive d'un régime normal avec une médication de minime importance.

L'auscultation du pylore (363).

De même que le Pr Hayem l'avait recommandé pour l'estomac, nous avons pratiqué l'auscultation du pylore. L'auscultation doit se faire avec un stéthoscope souple à membrane.

En nous aidant de l'examen radioscopique, nous avons pu alors isoler le phénomène normal de l'éjaculation pylorique, borborygme qui commence faiblement, augmente d'intensité et se termine brusquement quelques minutes ou quelques secondes après une percussion brusque de l'estomac en période digestive.

Dans les estomacs atones, les bruits sont très espacés et n'ont pas l'énergie ni la longueur des bruits normaux. On peut donc tirer un enseignement de la *facilité* avec laquelle on obtient le bruit pylorique, du *moment* auquel on l'observe dans la phase de digestion gastrique, de l'*espacement* des bruits, de leur *intensité* et de leur *longueur*.

Mais on peut observer aussi deux phénomènes se rattachant au bruit pylorique : le bruit de bulle, le silence pylorique.

Le *bruit de bulle* se traduit par l'éclatement de plusieurs grosses bulles qui prennent une sonorité métallique. Le fait s'observe dans certains rétrécissements incomplets du pylore. On voit très bien sur la paroi se dessiner les ondes contractiles gastriques, elles poussent vers le pylore, mais au moment d'aboutir le bruit d'éjaculation est remplacé par l'éclatement de plusieurs bulles de volume différent.

Le *silence pylorique* consiste dans l'absence de bruit pylorique normal ou anomal. Il ne faut pas conclure trop vite. Certains estomacs atones nécessitent pour se contracter une excitation artificielle de plusieurs minutes. On n'a le droit de conclure au silence pylorique, que si, sentant ou voyant l'onde gastrique, on

ne l'entend se terminer par aucun bruit. L'expérience sera recommencée plusieurs fois avant qu'on soit en droit de conclure.

Certes l'auscultation du pylore ne permet la constatation que d'un symptôme. Elle ne peut prétendre supplanter l'étude radiologique de l'évacuation gastrique. Mais elle a l'avantage d'observer le mode d'évacuation non de la gélose harytée, mais du repas normal.

MALADIES DU SANG ET DE L'APPAREIL HÉMOPOÏÉTIQUE

I. — ICTÈRES PAR HÉMOLYSE ET HÉMATIES GRANULEUSES

Ictère congénital par hémolyse et hématies granuleuses (24-25,27.)

L'observation que nous avons rapportée avec le Pr Chauffard ne diffère par aucun de ses caractères du type classique des ictères hémolytiques congénitaux, type Minkowski-Chauffard : absence d'hérédité similaire, survenance de l'ictère dès la première enfance, évolution spéciale de ce symptôme, jamais modifié par le régime alimentaire, aggravé par les causes émotives ou les longs trajets en chemin de fer, absence de prurit, de bradycardie, mais syndrome physique caractéristique : rate très volumineuse, foie moins augmenté de volume, acholurie, urohilinurie ahondante, fèces colorées et urobiliques.

L'examen hématologique montre que ces ictériques sont en outre de très légers anémiques. Le nombre des globules rouges ne tombe jamais au-dessous de 3 millions, et si les glohules sont petits (microglobulie), ils ne présentent aucune réaction rénovatrice sous la forme d'hématies nucléées.

Cette observation est l'occasion pour nous d'étudier à fond la *fragilité globulaire*; cette fragilité se décèle aussi bien avec l'action des solutions hypotoniques de chlorure de sodium sur le sang total, ou sur les hématies déplasmatisées, qu'avec l'emploi des plasmas dilués et des substances hémolysantes telles que sérum d'anguille ou sérum antihumain. Cependant nous constatons l'effet protecteur des substances colloïde du sérum. Les globules rouges de notre malade hémolysent dans une solution chlorurée sodique à $\Delta = 0{,}52$; par contre, pour obtenir l'bémolyse dans le plasma, il faut faire une dilution jusqu'à ramener le Δ à 0,39, ce qui revientà dire que dans les deux tubes où se produit l'hémolyse, l'un, celui du sérum, est beaucoup plus dilué que celui de la solution chlorurée sodique : donc dans un milieu plasmatique (colloïde) l'hémolyse se produit avec moins de facilité que dans un milieu artificiel (cristalloïde).

Le deuxième point sur lequel nous avons insisté dans notre première commu-

nication réside dans l'existence de lésions globulaires. Ces lésions globulaires étaient représentées par les *hématies granuleuses* colorées sans fixation à l'aide du réactif de Pappenheim. Ces hématies granuleuses, toujours volumineuses, atteignaient chez notre malade le chiffre de 14 à 18 p. 100. Ces hématies granuleuses ont par la suite été retrouvées par de nombreux auteurs dans d'autres ictères hémolytiques, et ces différents auteurs ont confirmé les premiers faits observés par nous. Les hématies granuleuses, au nombre de 10 à 20 p. 100, caractérisent les ictères hémolytiques, exception faite cependant pour certains cas d'anémie pernicieuse ou d'anémie grave. C'est donc un symptôme important qu'il faut joindre à la fragilité globulaire, à l'urobilinurie sans pigments biliaires urinaires, et à l'autoagglutination des hématies.

Ces hématies granuleuses étant prédominantes au cours des ictères hémolytiques apparaissant aussi chez les animaux exposés à une hémolyse brutale par le sérum d'anguille, l'eau distillée ou un sérum antihumain, affectaient donc des rapports intimes avec le processus d'hémolyse. Leur apparition après une destruction globulaire abondante, leur résistance analogue à celle des autres hématies, la présence d'hématies nucléées granuleuses dans le sang des lapins en pleine surproduction d'hématies granuleuses, leur abondance dans la moelle osseuse de lapin en pleine activité néoformatrice, nous firent penser qu'elles traduisaient une réaction médullaire atténuée. *Les hématies granuleuses sont des éléments atypiques et pathologiques de la régénération sanguine.* Ainsi l'hématie granuleuse, dans les ictères hémolytiques, n'est qu'une conséquence de l'anémie hémolytique, un témoignage indirect de la destruction globulaire. Les recherches de MM. Widal, Abrami et Brulé, puis de MM. Cade et Chalier, celles plus récentes de Minot et des auteurs américains ont confirmé notre opinion.

Les hématies à granulations (35-40).

Une distinction s'impose entre les hématies à granulations, dont les granulations sont visibles après fixation alcoolique sous la forme de grains basophiles isolés et celles dont les granulations apparaissent en fin réticulum par une coloration vitale ou en fine poussière après l'action du réactif de Pappenheim sans fixation préalable. Les premières nous proposions de leur réserver le nom d'*érythrocytes ponctués*, tandis que les secondes sont dénommées *hématies granuleuses*. Ces deux éléments sont en effet entièrement distincts.

Valeur séméiologique. — A l'état normal, le sang ne contient qu'exceptionnellement des érythrocytes ponctués, au contraire il est constant d'y retrouver une à deux hématies granuleuses pour cent. La rareté des hématies granuleuses et des érythrocytes ponctués dans le sang de l'homme normal, explique l'intérêt qui

s'attache à la constatation de ces éléments au cours de certains états pathologiques où leur nombre peut atteindre de très notables proportions.

1. *États anémiques.* — La présence des érythrocytes ponctués s'y montre avec une grande fréquence, mais non avec une constance absolue. C'est surtout dans les anémies intenses à allure pernicieuse qu'on la signale, plus rarement dans les anémies secondaires (cancer, hémorragie) et dans les chloroses ou anémies tuberculeuses. Le nombre des hématies granuleuses n'évolue pas nécessairement en parallèle de celui des érythrocytes ponctués. C'est ainsi qu'on peut les observer en abondance dans les anémies pernicieuses et dans les anémies post-hémorragiques, elles sont plus clairsemées dans les anémies tuberculeuses, dans les leucémies myélogènes et les hémoglobinuries.

2. *Intoxications.* — Si dans les intoxications par l'arsenic, l'atropine, le mercure, le cuivre et même l'alcool, on a rencontré un nombre élevé d'érythrocytes ponctués, c'est surtout dans le saturnisme que cette altération a fixé l'attention des hématologistes. Il s'agit là d'une altération de première importance, c'est la première traduction de l'intoxication. Dans le saturnisme chronique de l'adulte, le chiffre des hématies granuleuses se trouve par contre rarement modifié.

3. *Ictères.* — Nous pouvons établir en règle générale que dans les ictères d'origine hépatique, le nombre des hématies à granulations ne se trouve aucunement éloigné de la normale. Par contre, dans les ictères hémolytiques qu'ils soient du type congénital de Minkowski-Chauffard, ou du type acquis de Widal, Abrami et Brulé, le nombre des hématies granuleuses est considérablement augmenté et peut dépasser 20 p. 100. Il s'agit d'un caractère constant et particulièrement précieux pour le diagnostic clinique.

Genèse. — L'histogénèse des érythrocytes ponctués fait encore aujourd'hui le sujet de nombreuses discussions. Il semble cependant qu'aux théories dégénératrices on puisse préférer l'opinion qui considère les éléments comme le fait d'une régénération sanguine. Les hématies granuleuses sont beaucoup plus nettement des éléments atypiques de la régénération globulaire, comme le démontrent nos constatations cliniques et expérimentales.

Rapports de l'hémolyse et des hématies granuleuses (90).

Certains auteurs ont prétendu qu'il existait une étroite parenté entre les hématies granuleuses et les hématies polychromatophiles, et que ces deux espèces d'éléments correspondaient en somme à deux formations identiques obtenues avec des techniques différentes. Nous démontrons dans ce travail qu'il est possible d'obtenir côte à côte sur une même préparation, ces deux types d'hématies, qu'il n'y a donc pas identité absolue. De plus, la polychromatophilie traduit souvent

une altération dégénérative, tandis que les granulations sont des caractères de la jeunesse globulaire.

Uréogénie extra-hépatique au cours des ictères par hémolyse (92).

Dans les cirrhoses avec insuffisance hépatique, il existe toujours un parallélisme absolu entre l'abaissement du coefficient d'activité hépatique d'Albert Robin (rapport de l'acide sulfurique préformé et conjugué ou soufre complètement oxydé au soufre total) et le coefficient d'utilisation azotée (rapport de l'azote de l'urée à l'azote total de l'urine). Dans l'ictère hémolytique associé à une insuffisance hépatique, il existe une dissociation de ce syndrome urinaire, il se produit un abaissement considérable du coefficient des soufres et un état normal du coefficient azoté.

II. — ANÉMIES

Des altérations des globules rouges au cours de la colique de plomb (52).

La colique de plomb traduit une intoxication aiguë par le plomb, c'est du moins ce que permet d'affirmer l'étude hématologique. Cette intoxication entraîne une déglobulisation souvent considérable avec altérations presque constantes de teintes et de dimensions des globules rouges : polychromatophilie, anisocytose et légère poikylocytose. L'étude des érythrocytes ponctués au cours de la colique de plomb permet d'affirmer une augmentation passagère de leur taux. Leur existence est liée à l'intoxication saturnine, elle préexiste à la colique et lui succède.

Au cours de la colique de plomb, les hématies granuleuses sont aussi très augmentées et tombent rapidement à un taux normal après le traitement. Les jeunes gens présentent à ce sujet une réaction particulièrement accusée. Ces bématies granuleuses, éléments de rénovation sanguine, traduisent la réaction légère des tissus hématopoïétiques : c'est pourquoi leur nombre diminue quand, l'intoxication ayant cessé, l'anémie disparaît.

Par contre, les sujets intoxiqués qui ne font pas une colique de plomb s'ils présentent une augmentation du nombre des érythrocytes ponctués, montrent rarement une augmentation des hématies granuleuses, et de cette contre-épreuve on peut conclure que, au cours du saturnisme professionnel, les plus violentes et les plus brutales poussées de déglobulisation toxique se manifestent en même temps que des coliques saturnines.

Chez les jeunes gens exposés à l'intoxication saturnine, l'existence d'hématies granuleuses en grand nombre au cours d'une colique douteuse doit faire songer à une colique de plomb.

L'action du traitement est suivie facilement par l'examen des hématies granuleuses qui constituent un véritable thermomètre des troubles de l'hématopoïèse.

La forme anémique de la granulie (113).

L'infection tuberculeuse chronique provoque quelquefois un syndrome anémique signalé par Hayem, Lenoble, M. Labbé et Agasse-Lafont et que Landouzy, Gougerot et Salin ont attribué parfois à un processus hémolytique engendrant un ictère hémolytique. On est peu accoutumé à voir associer le terme d'anémie à celui de granulie. La granulie, le plus souvent, donne lieu par la brusquerie de son envahissement pulmonaire à de la cyanose. Il existe cependant des cas de granulie, qui se manifestent par un syndrome anémique. Nous en avons observé un cas qui évolua comme une anémie pernicieuse avec fièvre. L'examen du sang ne montrait aucune trace de rénovation médullaire. L'autopsie démontra qu'il s'agissait d'une granulie généralisée. Nous avons pu réunir quelques faits semblables qui légitiment la description d'une forme anémique de la granulie. L'examen complet du sang dans ces cas ne permet pas de dépister ni une diminution de la résistance globulaire, ni l'existence d'hémolysine, et cependant il est incontestable que dans ces cas l'infection joue un rôle destructeur des globules rouges qui atteint un tel degré que la réparation en est impossible.

Les souffles jugulaires dans les chloroses frustes (297).

Après avoir insisté sur la rareté actuelle de la chlorose classique, nous montrons que la chlorose fruste ne semble pas avoir diminué de fréquence. Pour en faire le diagnostic il faut avoir recours à la recherche des souffles jugulaires. La valeur seméiologique de ces souffles a été des plus discutées. Nous en reprenons l'étude critique.

L'utilisation du stéthoscope biauriculaire permet aujourd'hui de reprendre avec plus de méthode et plus de précision l'étude des murmures veineux. Après avoir longuement étudié les détails techniques de cette auscultation, nous en avons recherché l'explication dans une expérience de physique que nous appellerons l'expérience du « phonendoscope monté à pressions progressives ». Nous avons monté dans un tube de microscope un phonendoscope biauriculaire. Sur la platine rendue pleine par un dispositif spécial, nous avons fait passer un tube de caoutchouc d'environ 5 millimètres par lequel nous faisions couler, à des vitesses différentes, imprimées par une plus ou moins grande hauteur d'un entonnoir d'origine, des liquides de viscosités différentes, ou des plasmas auxquels nous ajoutions des quantités plus ou moins élevées de globules rouges.

Pour un rétrécissement toujours le même, l'apparition des souffles est subordonnée à la vitesse d'écoulement du liquide. Ces notions ont été autrefois longuement discutées par Chauveau, convaincu que le souffle n'apparaissait que s'il se produirait au sein d'un liquide mobile et non visqueux une veine fluide, résultat elle-même d'un changement de calibre brusque dans le vaisseau; par Bouillaud et Potain, partisans de la valeur de la densité physique, du degré d'hydrémie s'il s'agit de sang; par Trousseau, enfin, qui, tout en admettant le rôle de la fluidité du sang, acceptait comme cause de production du souffle le spasme vasculaire, conséquence directe de l'anémie sanguine.

Ces notions ne s'adaptent pas étroitement à l'étude des souffles jugulaires. C'est qu'en effet, dans l'exploration des souffles jugulaires, le facteur pression du stéthoscope joue un rôle considérable. Nous avons donc étudié à l'aide de notre appareil comment la compression progressive d'un vaisseau pouvait provoquer l'apparition de ce phénomène.

De cette expérimentation nous déduisons que tout est subordonné en clinique à la vitesse d'écoulement, celle-ci dépendant : 1° de la facilité d'écoulement du sang dans l'oreillette droite; 2° de la viscosité en rapport surtout avec la densité globulaire; 3° du rétrécissement provoqué par la pression du stéthoscope au niveau de la veine jugulaire. Le dernier facteur que l'on pourrait incriminer et qui joue un rôle considérable dans l'expérimentation, ne peut intervenir en pathologie : c'est la pression ou hauteur de chute au-dessus du rétrécissement.

Fort de ces connaissances, nous avons compris qu'il est impossible que le souffle jugulaire soit propre aux chloroses et aux anémies.

1° *Les souffles à l'état normal.* — Si l'on étudie les enfants, les jeunes femmes jusqu'à l'âge de trente ans, on peut constater l'existence de souffles permanents à renforcement pré-systolique au niveau des jugulaires, en dehors de toute anémie. Mais ces souffles, pour être retrouvés, nécessitent toute une série de conditions mécaniques : 1° la position debout; 2° la tension considérable de l'aponévrose cervicale; 3° la pression progressive du stéthoscope. Chacun de ces facteurs a sa valeur. Le souffle peut disparaître en position couchée : la raison en est facile à concevoir; en position couchée l'écoulement jugulaire est moins rapide.

2° *Les souffles dans les anémies.* — Dans les anémies franches, en excluant cependant l'anémie cancéreuse, qui présente rarement des souffles veineux, on est frappé de l'extrême facilité avec laquelle on observe des souffles veineux. Mais ces souffles sont loin d'être toujours en rapport avec l'importance de la chute du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine.

3° *Les souffles dans les chloroses frustes.* — On comprend combien il peut être délicat de parler de valeur sémiologique des souffles jugulaires. C'est pourquoi nous avons tenu compte particulièrement du facteur mécanique. Dans les

chloroses frustes le souffle jugulaire est facile à constater. Il n'est pas nécessaire de tendre fortement l'aponévrose cervicale, et souvent, en laissant la tête en rectitude ou même inclinée du côté droit, on perçoit le murmure. D'autre part, quelle que soit la pression plus ou moins faible du stéthoscope, quelle que soit son orientation, quelle soit la position debout ou couchée du malade, le souffle persiste plus ou moins intense et sur une même jugulaire peut donner, suivant les conditions de l'expérience, soit le bruit grave de diable ou de rouet, soit le bruit plus élevé de mouche, soit le bruit aigu que nous avons nommé le bruit de moustique. Nous avons observé de nombreux exemples de ces chloroses frustes : chez toutes, la facilité d'observation mécanique du souffle jugulaire nous a mis sur la voie du diagnostic et l'examen du sang, numération des globules rouges et hémoglobine, nous l'a confirmé. Les renseignements hématologiques sont des plus variables. En général, l'hémoglobine oscille de 60 à 80 et le nombre des globules rouges ne descend guère au-dessous de 3.800.000, de telle sorte que la valeur globulaire est diminuée au taux de 0,80 à 0,70. Le nombre des globules blancs n'influe pas sensiblement sur les souffles jugulaires. Mais le caractère très important qui avait autrefois fixé l'attention de Trousseau et Potain, c'est que ces souffles jugulaires s'atténuent, qu'ils deviennent de plus en plus difficiles à trouver à mesure que le repos, l'alimentation carnée et la médication ferrugineuse font disparaître les troubles fonctionnels et la chute légère des globules rouges et de l'hémoglobine.

Forme érythroblastique de la chlorose (368).

Observation exceptionnelle. — Une jeune fille fait une chlorose typique avec une anémie à 3 millions et 60 p. 100 d'hémoglobine. Avec nos collaborateurs H. R. Olivier et C. M. Laur, nous en faisons une étude hématologique suivie et découvrons à deux reprises à un mois de distance et quelques jours avant les règles une poussée de globules rouges à noyaux jusqu'à 60 p. 100 leucocytes, mégaloblastes, normoblastes avec myélocytose et myéloblastose. Ces deux poussées ont été fugaces, aussi leur avons-nous donné le nom d'« éclairs érythroblastiques ». Nous n'avons pas découvert la cause de cette chlorose, elle guérit par le repos et le traitement ferrugineux.

A propos d'un cas d'anémie splénique. — Les hémocytoblastoses (344).

Le fait, qui fait le sujet de cette étude rapporté avec H. R. Olivier, est peu commun et rentre dans la catégorie des faits de transition entre l'anémie pernicieuse et la leucémie.

Il s'agit d'une anémie intense en apparence primitive compliquée d'une énorme splénomégalie. L'apparition d'hématémèses rapprochait cette splénomégalie de certaines formes de maladie de Banti ou de thrombose spléno-portale. On pourrait attribuer l'anémie à ces hémorragies gastriques, il n'en est rien; l'anémie apparut d'abord, les hématémèses n'apparurent que plus tard.

La leucocytose évolua suivant une courbe progressive, les leucocytes s'élèvent de 11 000 à 19 000. Cette leucocytose ne suffirait certainement pas pour poser le diagnostic de leucémie, mais, si on étudie le pourcentage leucocytaire, on constate une augmentation considérable des éléments granuleux par rapport aux monocytes. Il s'agit d'une myélomatose aleucémique. Mais si on suit l'évolution de la formule leucocytaire, on constate dans les derniers jours une prédominance des myéloblastes sur la série des myélocytes granuleux.

En même temps que se manifestait cette réaction myélocytaire et myéloblastique, on observait la présence en très grand nombre de globules rouges à noyaux qui ont atteint jusqu'à 54 p. 100 des leucocytes, avec présence de nombreux mégaloblastes et karyokinèses hématiques.

Ces différentes constatations prouvent l'évolution d'une anémie pernicieuse splénomégalique avec réaction plastique et myéloblastie terminale. Ce fait est superposable à celui qui fut rapporté par Leube, en 1900, sous le nom de leucanémie.

Nous faisons un court historique de ces faits intermédiaires en citant l'observation du Pr Nobécourt, Géraud et Ch. Richet fils et celle du Pr Chauffard et de Mlle Bernard.

L'examen histologique de la rate ne nous a fait retrouver l'aspect de la rate leucémique. On voit, en effet, voisiner des foyers de néoformations normo et mégaloblastiques, des foyers de myélocytes éosinophiles, de myélocytes et de myéloblastes, sans oublier des mégakaryocytes et des îlots plasmodiaux à nombreux noyaux analogues à ceux que l'on voit dans les centres germinatifs ganglionnaires; le tout réparti dans une pulpe dont le réticulum est lui-même en voie de transformation embryonnaire. Nous nous sommes cru autorisés à considérer ce cas de leucanémie comme attribuable à une transformation embryonnaire de toute la série hématique avec, comme souche d'origine, l'hémocytoblaste, d'où le nom que nous proposons, pour classer ces faits exceptionnels, d'hémocytoblastose.

Ainsi envisagée, l'hémocytoblastose constitue la transition entre l'anémie pernicieuse plastique et la leucémie aiguë qui, toutes deux, correspondent à une transformation embryonnaire plus différenciée, plus orientée vers la série rouge ou la série blanche.

Le traitement par l'ingestion de foie cru dans l'anémie pernicieuse (367).

A la suite du Pr Rathery et Maurice Maximin, en France, nous nous sommes attachés, avec R Castéran, à traiter un cas d'anémie splénique par le traitement de Whipple.

Notre malade nous arrive dans un état anémique grave et l'importance de sa grosse rate nous fait penser à la nécessité proche d'une splénectomie. Nous commençons le traitement par le foie de veau cru Ce traitement n'a pas manqué de donner les résultats les plus surprenants. Cette malade, qui avait été soignée en Allemagne et en Autriche où on ne lui avait pas caché la gravité de son état, a guéri lentement de son état anémique et, qui plus est, de sa splénomégalie.

L'action du traitement par le foie s'est manifestée par l'augmentation des globules rouges de 2 200 000 à 4 300 000 et de l'hémoglobine de 35 à 80 et 65 p. 100. Mais surtout le fait nouveau sur lequel nous désirons insister réside dans la disparition lente de la splénomégalie.

III. — LEUCÉMIES

Leucémie aiguë myélogène à forme hémorragique (41).

L'observation de leucémie aiguë que nous avons rapportée est intéressante à plus d'un point de vue. Le début des accidents se fait par des hémorragies intestinales persistantes, puis, un mois et demi plus tard, se produisent des hémorragies gingivales et pharyngées. La persistance de ces hémorragies provoque une profonde anémie. A l'hôpital nous voyons se développer, en plus, des taches purpuriques et des hématuries. Des ganglions petits et durs apparaissent au niveau des chaînes cervicales, la rate est à peine perçue et le malade meurt en grande anémie.

Au cours de cette évolution morbide, l'*intensité des hémorragies* s'est montrée particulièrement marquée. Dès le début, c'est le symptôme qui domine. Puis, les hémorragies se produisent au niveau de toutes les muqueuses digestives, et en dernier lieu au niveau de l'épithélium rénal. La peau est presque épargnée, à peine quelques taches purpuriques et ecchymotiques se montrent dans les derniers jours.

L'examen des coupes et des pièces microscopiques nous a montré que les hémorragies affectaient une localisation spéciale. Les muqueuses gingivales et pharyngées dans les régions les plus riches en tissu lymphatique, les muqueuses gastriques et intestinales étaient le siège de lymphomes et d'hémorragies. L'examen histologique de ces muqueuses, du cœur, des reins, du cervelet, nous fit voir que

partout où il existait des hémorragies, on retrouvait le lymphome localisé ou diffus formé de mononucléaires à noyaux clairs et à protoplasma basophile, parmi lesquels s'infiltraient de nombreux mononucléaires de la série lymphatique. Au niveau des gencives, l'altération affectait une netteté encore plus frappante. Comme les éléments myélocytaires du sang possédaient un fort pouvoir protéolytique apprécié sur les tubes de sérum coagulé, nous avons pensé que les hémorragies, aucunement en rapport avec des troubles de la coagulation sanguine, se produisaient à la suite de la digestion des parois capillaires par des amas lymphomateux d'éléments embryonnaires.

Dee anémies et des processus leucolytiques survenant dans les leucémies au cours du traitement radiographique (68).

La radiothérapie agit sur les leucémies comme agent destructeur de leucocytes; cette action est le plus souvent utile, parce que limitée, elle peut se montrer cependant nuisible dans certaines circonstances. Nous rapportons deux observations de leucémies qui le démontrent.

La première se rapporte à un sujet de soixante-sept ans atteint d'une leucémie lymphoïde, suivi au point de vue clinique et hématologique pendant six ans Il s'agit d'une leucémie à type splénique pur. A deux reprises, à la suite de séances répétées d'irradiation, notre malade présente une baisse rapide et considérable de ses leucocytes suivie quelque temps après par une anémie très prononcée. La cessation de la radiothérapie et le repos permettaient une rapide réparation des globules rouges, mais en même temps les leucocytes augmentaient, le malade cessait d'être un anémique pour devenir un leucémique.

La seconde observation est celle d'un malade de trente-trois ans atteint d'une leucémie myéloïde. Son affection a parcouru deux étapes : dans une première étape, il s'agit d'une leucémie myéloïde classique, on irradie prudemment la région splénique. La courbe des leucocytes tombe régulièrement, à mesure que les globules rouges augmentent en nombre. Pendant un long mois, il reste chez lui, et nous le voyons durant sa deuxième étape L'état s'est complètement modifié, au point que sans les renseignements précis fournis par le malade, sans l'existence d'une splénomégalie, on hésiterait pour le diagnostic de l'anémie. Les hémorragies, dont la muqueuse gingivale est le siège. simulent le scorbut ou la leucémie aiguë hémorragique. L'anémie est intense et progresse d'ailleurs avec rapidité jusqu'à la mort dans les jours qui suivent, par suite de la persistance des hémorragies muqueuses.

L'examen du sang ne présente rien de spécial à signaler dans la première étape, du chiffre de 200 000 leucocytes par millimètre cube, la chute leucocytaire

se fait normalemeut. Beaucoup plus intéressantes sont les lésions presentées durant la période terminale. Les leucocytes sont tombés à 4 500 et sont presque uniquement formés de myélocytes non granuleux à protoplasma basophile ou cellules primordiales. Il y a leucopénie avec formule sanguine analogue à celle que l'on rencontre dans la leucémie aiguë.

Reste à interpréter cette brusque transformation évolutive. Après avoir rejeté l'hypothèse non justifiée d'une infection aiguë surajoutée, après avoir, en nous appuyant sur les résultats hématologiques, écarté l'origine hémolytique ou hémolysinique de l'anémie, nous nous basons sur la diminution considérable du pouvoir leuco-conservateur du sérum (réaction du Pr Achard), indépendante d'une action osmo-nocive ou digestive, pour conclure que la chute leucocytaire brutale est due à la destruction massive des globules blancs par une leucolysine. Cette leucolysine explique de même la chute leucocytaire que l'on obtient après quatre heures en injectant ce sérum au lapin par voie sous-cutanée. La destruction des leucocytes ainsi obtenue retentissait nécessairement sur la série rouge de l'hématopoïèse et une anémie secondaire en résultait. Tous ces accidents disparurent chez le premier malade quand on cessa les irradiations. Il faut donc chercher dans celles-ci la raison de la leucolysine, et voici comment nous relions les phénomènes observés en nous appuyant sur les raisons cliniques et hématologiques. Après des irradiations en série, une leucolyse intense se produisait, le malade en éprouvait tout d'abord une amélioration, mais l'apparition de ferment leucolytique continuait l'action leucolysante des rayons, et même, après cessation du traitement, comme chez notre deuxième malade, la leucocytose augmentait et le chiffre des globules blancs tombait notablement au-dessous de la normale. Qui dit leucolyse aussi marquée, dit anémie profonde ultérieure, puisque le globule rouge possède une origine médullaire et par conséquent reçoit le contre-coup du bouleversement de l'hématopoïèse.

Une conclusion pratique se déduit d'elle-même de ces faits, à savoir la nécessité d'une surveillance continue des leucémiques irradiés, et une extrême prudence dans la fixation de la durée et de la date des séances radiothérapiques.

Les recherches récentes ont entièrement confirmé notre manière de voir.

IV. — DIVERS

Cyanose congénitale avec polyglobulie vraie sans malformation cardiaque et sans splénomégalie (16).

Cette affection se rapproche du syndrome décrit par le Pr Vaquez sous le nom d' « hyperglobulie avec splénomégalie ». Elle s'en distingue cependant. Il existe

bien dans notre cas de la polyémie quantitative et qualitative avec polyglobulie à 5 600 000 et dilatation considérable du système veineux, mais la cyanose, au lieu d'apparaître tardivement comme c'est la règle, existait déjà à la naissance et la rate n'était pas augmentée de volume. Cette cyanose congénitale ne provenait pas d'une lésion vasculaire ni d'une lésion cardiaque absentes à l'autopsie l'une et l'autre, mais d'une hyperplasie rouge de l'appareil hématopoïétique. Elle représentait, pour les globules rouges, ce que la leucémie est pour les globules blancs.

Étude du pouvoir catalytique du sang chez les tuberculeux et les cancéreux (77).

Nous avons comparé le pouvoir catalytique du sang de certains sujets anémiques, cancéreux ou tuberculeux. Il résulte de cette comparaison que le sang possède un pouvoir catalytique diminué chez les tuberculeux et les cancéreux; cette diminution n'est pas toujours en proportion avec l'intensité de l'anémie. Chez les cancéreux, en particulier, l'abaissement du pouvoir catalytique se trouve bien plus marqué que ne permettait de le prévoir le chiffre des globules rouges.

Action des ferments métalliques sur les variations quantitatives des globules blancs et sur les leucocytolysines du sang (106).

En nous aidant d'analyses hématologiques minutieuses, nous avons étudié les modifications sanguines qui se produisent avec les injections intraveineuses de ferments métalliques (argent colloïdal électrique).

Chez le sujet bien portant, ces injections provoquent dans le sang une légère hypoleucocytose, qui est suivie d'une légère hyperleucocytose sans aucune production de leucocytolysines.

Dans la pneumonie et dans le rhumatisme articulaire aigu les mêmes injections provoquent une hypoleucocytose bien plus prononcée que chez les sujets normaux et font naître dans le sang des faibles quantités de leucocytolysines. Dans les cas à évolution traînante l'hypoleucocytose initiale est suivie quatre à six heures plus tard d'une hyperleucocytose, qui n'est pas accompagnée des propriétés leucocytolytiques du sang. Un à trois jours plus tard, se produit une nouvelle hypoleucocytose, accompagnée, dans la plupart des cas, de l'apparition des leucocytolysines dans le sang. Dans les cas à terminaison favorable l'hyperleucocytose n'a pas lieu le jour de l'injection et, si elle apparaît, ce n'est qu'après la chute de la température.

Les ferments métalliques provoquent artificiellement cette leucolyse en stimulant les organes leucocytolytiques et les organes leucocytopoïétiques.

A propos de l'association de granulomatose maligne et de tuberculose (389).

Cette observation, rapportée avec R. Cattan, a surtout comme intérêt sa feuille de température à oscillations successives pendant plus de huit mois. Elle se rapporte à une granulomatose maligne compliquée très tôt d'une association de tuberculose prouvée par une biopsie, tuberculose qui fut l'origine d'une granulie terminale.

De la maladie de Banti. A propos de deux cas de splénomégalie primitive avec endophlébite spléno-portale (28).

La maladie de Banti est loin d'être actuellement une entité morbide bien définie. Les deux observations que nous avons comparées cliniquement et anatomiquement, démontrent la complexité des faits. Les deux malades en question ont pendant longtemps présenté comme seul symptôme une splénomégalie; à peine observait-on en plus quelques troubles de la santé générale : anémie, troubles digestifs. Après quelques temps s'établirent des troubles d'origine hépatique, sous la forme d'ascite et d'ictère. Une accalmie fit suite, puis brusquement survint une rechute, l'ascite reparut, se reproduisit incessamment, nécessita des ponctions répétées, et les malades moururent en pleine adynamie.

Anatomiquement, on découvrit une splénomégalie avec sclérose pulpaire hypertrophique et réaction macrophagique, une endophlébite splénique et portale avec thrombose oblitérante; enfin, le foie était presque indemne, si l'on exceptait la sclérose qui entourait les ramifications de la veine porte. Nous avons pensé dans de telles circonstances, avec le D[r] Œttinger, que la rate avait été lésée par un processus inconnu, mais qu'en tout cas elle s'était comportée à la suite comme une source de produits toxiques qui charriés plus tard vers le foie, lésaient les vaisseaux spléniques et portes qu'ils devaient parcourir. Nos deux observations apportent une confirmation à l'origine splénique de certaines altérations portales et hépatiques, comme les expériences de MM. Chauffard et Castaigne et comme les résultats favorables obtenus par la splénectomie des malades de Banti tendaient déjà à le démontrer.

La splénectomie dans les processus hémolytiques (348, 357, 370).

Chargé, avec Paul Brodin, par le XIX[e] Congrès français de Médecine (1927) d'un rapport sur la splénectomie dans les processus hémolytiques, nous avons volontairement limité notre étude aux ictères hémolytiques, à la maladie de Banti et au purpura hémorragique chronique.

La splénectomie dans les ictères hémolytiques. — Préconisée la première fois par le Pr Vaquez en 1907, cette opération donne les résultats les meilleurs.

Indications. — Elle se montre surtout active dans l'*ictère hémolytique congénital* de Minkowski-Chauffard.

Chez l'adulte, le danger est moindre que chez l'enfant et cependant l'opportunité de la splénectomie peut être discutée. Le Pr Chauffard a dit justement que ces sujets « sont plus des ictériques que des malades ».

Mais des accidents sont possibles : crises de congestion splénique associées à des périodes de déglobulisation et crises vésiculaires dues à des calculs uniquement pigmentaires. Ces accidents peuvent par leur importance ou par leur répétition, constituer des indications de la splénectomie.

Il faut des indications plus précises.

1° La déglobulisation progressive;

2° La fréquence et l'intensité des crises douloureuses hépatiques;

3° Les poussées douloureuses spléniques.

L'*ictère hémolytique acquis* du Pr Widal, Abrami et Brulé est certes moins précis comme indications, mais nous réunissons plusieurs observations où l'efficacité de la splénectomie n'est pas discutable.

Résultats. — Les statistiques du Pr Lecène et Michel Deniker, du Pr Patel (de Lyon) nous aidèrent à fixer la mortalité à 3 p. 100 environ.

Les résultats cliniques sont remarquables :

- disparition constante de l'ictère en quatre à dix jours;
- disparition fréquente des coliques vésiculaires;
- amélioration rapide de l'état général;
- guérison rapide de l'anémie, réparation quantitative d'abord, qualitative ensuite;
- disparition des hématies granuleuses;
- influence très inconstante sur la fragilité globulaire, qui peut persister encore pendant plusieurs mois et même plusieurs années après la splénectomie traduisant le dernier vestige du trouble hémopoïétique médullaire;
- augmentation de la cholestérinémie.

Ces résultats se maintiennent par la suite et nous les étudions à la lumière des observations publiées.

La notion des résultats obtenus avec la splénectomie dans les ictères hémolytiques permet d'envisager quelques points de pathogénie.

Nous montrons d'abord que contrairement à ce qu'avait cru Banti, la rate dans l'ictère hémolytique n'agit pas en fragilisant les hématies. Elle est le siège certain

de la destruction sanguine. Nous discutons la part qui revient à une hémolysine tissulaire, pour faire jouer le rôle important à un trouble de la cellule splénique. « L'élément de phagocytose cellulaire ou pigmentaire est la cellule du système réticulo-endothélial. Dans ce macrophage de charpente se résume toute la vie hémolysante et cytolysante de la rate. L'ictère hémolytique est une maladie due à l'hyperactivité de cette cellule. C'est la cellule réticulaire qui détruit le globule rouge. On pourrait croire que les autres cellules du même système réticulo-endothélial, cellules de Kupffer, cellules réticulaires ganglionnaires, moyens mononucléaires, puissent présenter par suppléance la même fonction globulolytique que la cellule splénique. Il n'en est rien; le phénomène d'hémolyse est uniquement splénique et c'est un des faits les plus curieux établis par les résultats de la splénectomie. La splénectomie supprime la cause de l'ictère et de l'anémie, mais ne touche qu'indirectement le trouble hématopoïétique entraîné à la longue par le processus d'hémolyse, la fragilisation des hématies et leur état granulo-filamenteux. En cela, les résultats chirurgicaux dissocient les symptômes de l'hémolyse et ceux de l'hématopoïèse et définissent la part de l'une et de l'autre. »

2° **La splénectomie dans la maladie de Banti.** — Certes la maladie de Banti réunit sous son appellation des affections des plus disparates, il n'y a pas de maladie, mais un syndrome de Banti : splénomégalie avec anémie et leucopénie compliquée tôt ou tard de sclérose hépatique.

Indications — A la période splénomégalie avec anémie, deux circonstances appellent d'elles-mêmes l'intervention, l'anémie d'abord, les hémorragies ensuite. L'opération peut être pratiquée à la seconde enfance ou chez l'adulte.

A la période cirrhotique avec ascite, l'opération est plus grave et plus discutée. Mais de très belles observations que nous rapportons prouvent que la guérison est encore possible.

Le pronostic opératoire au début signale 15 p. 100 de mortalité, il est plus élevé à la période ascitique et dépasse 50 p. 100.

Comme facteurs de gravité nous rapportons : l'intensité de l'anémie, les hémorragies gastro-intestinales, la cirrhose et les adhérences spléniques.

Résultats. — Après la splénectomie, on observe une rapide transformation de l'état général, l'amélioration de l'anémie, l'élévation du nombre des leucocytes, avec lymphocytose plus marquée, la disparition des hématémèses, quand la sclérose hépatique n'est pas avancée, la rétrocession de l'ascite avec disparition des signes d'insuffisance hépatique.

Ces résultats se maintiennent de nombreuses années. Certains malades prennent une santé normale, d'autres peuvent faire tôt ou tard des hématémèses.

Les résultats obtenus par la splénectomie éclairent certains points de patho-

génie. Dans la maladie de Banti, il faut surtout envisager deux étapes : la première est l'étape anémiante, la deuxième est l'étape hépatosclérosante. La splénectomie fait cesser l'anémie et enraie l'évolution cirrhotique. C'est donc à la rate qu'il faut attribuer le déterminisme du syndrome de Banti.

La rate est la cause de l'anémie. — La rate joue incontestablement un rôle hématophagique et en plus semble déficiente dans sa fonction hémopoïétique.

La rate est la cause de la sclérose hépatique. — Nous l'établissons sur des arguments anatomiques : répartition de l'endophlébite spléno-portale; cliniques : la splénectomie empêche la sclérose ultérieure; enfin expérimentaux sur lesquels nous insisterons en raison de leur caractère original.

Avec André Ravina et Jean Jovin nous avons étudié les altérations apportées au chondriome hépatique par l'autolyse splénique qui suit l'écrasement aseptique. Sous cette influence la cellule hépatique subit une rétraction atrophique avec vacuolisation, avec raréfaction, puis fonte des mitochondries ou chondriolyse.

Ces lésions n'apparaissent qu'un certain temps après le traumatisme splénique.

Nous avons repris, avec H. R. Olivier, des expériences dans ce même sens. Mais, pour obtenir une autolyse lente du parenchyme splénique, nous avons non pas écrasé le parenchyme, mais lié une partie ou la totalité du hile splénique.

Les ligatures partielles entraînent, quand elles sont suffisamment étendues, une sclérose du parenchyme splénique, souvent même avec une atrophie complète. Le retentissement sur le foie varie suivant les cas. Chez le lapin, on obtient nettement une cirrhose insulaire, mais peu marquée. Chez le cobaye, dans le même temps de deux à trois mois, le processus de sclérose est à peine marqué, mais on observe, comme dans les expériences précédentes, une disparition des mitochondries au voisinage de l'espace porte.

Les ligatures totales créent de gros foyers de mortification qui s'entourent de gros amas caséeux. Nous avons obtenu sur le cobaye des survies de trente à quarante jours. Ce laps de temps suffit pour que l'on obtienne dans un cas une cirrhose périportale avec réaction conjonctive évidente et îlots lympho-conjonctifs en voie d'évolution.

L'existence de cette répercussion intime de l'autolyse splénique sur la structure de la cellule hépatique et sur la charpente fibreuse du lobule éclaire l'histoire de certaines hépatites dégénératives ou scléreuses survenant au cours des splénomégalies. On doit admettre que la rate, réservoir d'autolyse, laisse passer dans la circulation splénoportale ces substances autolytiques, protéoses, polypeptides ou amino-acides, elles arrivent au foie, l'altèrent dans ses zones fragiles centrolobulaires et périportales, altérations au début parenchymateuses, puis à la longue cicatricielles et cirrhotiques.

Ces faits, maintenant démontrés par l'expérimentation, conduisent à la consé-

quence chirurgicale de la splénectomie des splénomégalies chroniques inflammatoires.

3° **La splénectomie dans le purpura hémorragique chronique.** — Après avoir exposé les caractères cliniques et hématologiques du purpura chronique récidivant, après avoir discuté la pathogénie de l'incoercibilité des hémorragies en invoquant soit la diminution des plaquettes ou thrombopénie, soit l'endothélite parcellaire, nous fixons les résultats obtenus par la splénectomie :

la mortalité globale ne dépasse pas 10 p. 100,

les hémorragies muqueuses et cutanées disparaissent,

le temps de saignement se raccourcit rapidement,

l'élévation rapide du nombre des plaquettes, qui peut cependant retomber au-dessous de la normale après le quinzième jour,

l'augmentation des globules rouges et de leur richesse globulaire,

l'augmentation du nombre des leucocytes.

Les autres méthodes thérapeutiques, radiothérapie et transfusion, se montrent inférieures à la splénectomie.

*
* *

Après ces études sur l'effet de la splénectomie dans ces trois séries d'affection nous avons tenté une interprétation des fonctions spléniques dans ces maladies. Nous montrons d'abord que pour aborder ce problème l'expérimentation normale et pathologique ne nous apportent que des renseignements insuffisants.

Il faut forcément recourir aux constatations sur l'homme malade. Les faits constatés permettent d'établir quelques principes dont nous avons apporté les preuves :

1° La splénectomie active l'hématopoïèse : 2° Elle supprime l'hémolyse ; 3° Elle supprime un foyer de destruction des hématoblastes ; 4° Elle peut diminuer le temps de saignement ; 5° Elle supprime un centre toxicogénétique.

En fait de conclusion nous étudions la *perpétuité du trouble fonctionnel splénique*. Aussi bien, ictère hémolytique, maladie de Banti que purpura chronique récidivant hémorragique, sont des maladies qui, à leur origine, peuvent résulter d'une influence pathogène toxique ou infectieuse. Mais quelle que soit cette cause, sa disparition ou sa guérison ne peuvent interrompre le cours de la maladie déclanchée que dans la minorité des cas. Le trouble splénique, engendrant splénohémolyse, splénotoxicogénèse ou thrombopénie avec hyporésistance capillaire, continue après la suppression de la cause, se perpétue en quelque sorte, de même que s'organise le processus de congestion ou de sclérose splénique. De cette façon on s'explique que seule l'ablation de la rate supprime le trouble fonctionnel en enlevant l'organe.

Le syndrome gastrique au cours des splénomégalies primitives (381).

Il n'est pas rare d'observer au cours des splénomégalies primitives le développement de troubles gastriques, qu'il s'agisse de syndrome dyspeptique ou qu'il s'agisse d'hématémèse. Nous en avons réuni plusieurs observations démonstratives.

Mais ce que ce travail contient de nouveau c'est l'interprétation que nous donnons de ces accidents. Pour le syndrome dyspeptique, il y a certes un peu de tout, un peu de compression par le pôle inférieur de la rate, un peu de troubles nerveux sous l'effet de l'action irritative d'une part et de l'état anémique de l'autre. Cette double influence semble créer une hyperacidité gastrique tardive, sans hypersécrétion manifeste.

Mais pourquoi et comment apparaissent les hématémèses? Voilà des estomacs qui saignent sans ulcération.

Pour nous, les hémorragies gastriques résultent de la dilatation anormale que prend au hile splénique le système artériel. Les artères spléniques de ces malades sont très augmentées de volume. *Sous l'effet de certaines conditions nerveuses contractiles ou congestives de la rate, toute la poussée artérielle, empêchée vers la rate, porte sa pression rétrograde par les vaisseaux courts de l'épiploon gastro-splénique sur la muqueuse gastrique, d'où congestion, d'où rupture. Ces ruptures sont en effet d'autant plus fréquentes qu'il existe plus de sclérose pulpaire*, donc plus de limitation à l'extension du réservoir sanguin qu'est la rate. Cette interprétation des *coups de pression rétrogrades* nous semble la seule façon d'expliquer ces hémorragies en accord avec les renseignements fournis par l'étude histologique et anatomique.

Une splénomégalie plasmodiale (400).

Avec R. Grégoire et H. R Olivier, nous décrivons une altération spéciale de la rate dans un cas d'anémie splénomégalique qui ultérieurement guérit après splénectomie. Cette altération consiste dans une infiltration particulièrement dense par de grands plasmodes dont l'intérieur peut être occupé par une substance amorphe et granuleuse ou par des masses réfringentes parfois écailleuses ou fibrillaires. Ces plasmodes se serrent dans des follicules de monocytes. Cette réaction n'est pas tuberculeuse. Nous n'éclaircissons pas la nature de cette réaction très spéciale de cette grosse rate. Il ne s'agit pas d'une réaction embyonnaire réparatrice, mais bien d'une altération parasitaire dont la cause exacte ne peut être apportée, elle ne peut rentrer en tout cas dans le groupe de ce que l'on a nommé les splénomégalies mycosiques.

Hémophilie suivie pendant dix ans (264).

Observation banale d'une grande hémophilie qui dans les années pendant lesquelles nous l'avons suivie fit au début des hémorragies externes, plus tard des ématomes, du psoas d'abord, du plancher de la bouche ensuite et des hémarthroses du genou. Ce malade fut traité par les injections de sérum, de solution de peptone, puis par transfusion du sang de sa mère. Depuis la publication de cette observation, ce malade est mort d'une hémorragie péritonéale spontanée. Cette observation montre l'extrême gravité des grandes hémophilies et le caractère transitoire des améliorations obtenues.

MALADIES DU CŒUR, DES VAISSEAUX ET DES REINS

Valeur diurétique de la ponction pleurale chez les cardiaques et les rénaux (11).

Les épanchements pleuraux unis ou bilatéraux constituent des obstacles à la circulation pulmonaire. Leur ponction évacuatrice, en soulageant le travail du cœur suffit, dans certains cas, pour faire apparaître une abondante diurèse avec élimination considérable de chlorures et d'urée que ni la digitale, ni la théobromine n'avaient pu produire avant la ponction évacuatrice.

Le myocarde des tuberculeux en dehors de la tuberculose du myocarde (12).

Malgré l'intensité des tachycardies des tuberculeux pulmonaires les altérations de la fibre cardiaque sont moins fréquentes qu'on ne serait en droit de le prévoir. En examinant de nombreux myocardes de tuberculeux au point de vue histologique, à l'aide d'une technique minutieuse, nous avons remarqué seulement une plus grande surcharge pigmentaire et une sclérose péri-fasciculaire plus marquée que normalement.

La syphilis du cœur (20-21).

A l'occasion d'un cas de syphilis gommeuse du myocarde, nous avons repris l'étude bibliographique des faits signalés antérieurement.

Endocardite ulcéro-végétante à pneumocoques de l'orifice aortique et de l' « undefended space » (98).

Une malade de quarante ans meurt brusquement au cours d'un état infectieux sans pneumonie, remontant à deux mois, avec une double lésion aortique.

L'autopsie fit constater l'existence d'une endocardite ulcéro-végétante à pneumocoques siégeant au niveau de l'orifice aortique et se propageant par l'espace membraneux dit « undefended space » dans l'oreillette droite. Les coupes histologiques firent constater des altérations importantes du faisceau de His qui peuvent expliquer, dans une certaine mesure, la brusquerie de la terminaison fatale.

Du choix de l'endroit à ponctionner dans la paracentèse du péricarde (105).

Les indications du siège de la ponction péricardique résultent surtout de la forme de la matité cardiaque.

Après l'étude de neuf péricardites à épanchement, nous proposons de classer les matités péricardiques en

trois groupes : matité globuleuse gauche, matité rétro et dextro-sternale, matité épigastrique.

La matité globuleuse se rencontre chez les sujets qui de préférence se couchent sur le côté gauche, instinctivement, pour éviter la sensation de poids que donne le décubitus latéral droit.

La matité dextro-sternale se rencontre, par contre, soit chez les pleurétiques gauches, soit chez les malades qui se plaignent de douleurs à droite (point de côté des pneumonies, point pleurétique).

La matité épigastrique est le propre des péricardites très dyspnéiques quand le malade est presque condamné à la position assise ou penchée en avant.

La matité de l'épanchement prédomine en somme au point déclive. Il faut ponctionner au point déclive. Dans la matité globuleuse gauche, on ponctionne dans le 5e ou 6e espace intercostal, dans la zone de matité. Pour la matité rétro et dextro sternale on ponctionnera à l'extrémité interne du 4e ou 5e espace intercostal droit. Pour la matité épigastrique, il faut recourir à la technique de Marfan, à droite ou à gauche de l'appendice xyphoïde et en remontant. Nous avons déduit ces règles de conduite de plusieurs faits cliniques, où nous avons pu comparer les différentes techniques classiques.

Thrombophlébites des .veines de la paroi thoraco abdominale (263).

Nous avons observé, avec Pierre Mathieu, en 1922 trois faits curieux de thrombophlébites superficielles des veines de la paroi qui de la région épigastrique se dirigent vers la région axillaire. Ces phlébites minimes sans importance et sans gravité guérissent sans complications et semblent se rattacher à une infection aiguë banale qui reste indéterminée.

Forme raccourcie de l'endocardite maligne du type Jaccoud Osler (243, 327).

Deux observations typiques d'endocardites malignes à forme lente compliquées de méningite bactériologiquement aseptique et qui se terminèrent brusquement l'une par une insuffisance cardiaque avec œdème aigu du poumon et l'autre par une granulie. Étude clinique et anatomique complète.

Les thromboses artérielles des vieillards suivant un abaissement tensionnel progressif (332).

L'hypertension artérielle est un phénomène réactionnel. Elle favorise la circulation dans les vaisseaux sclérosés, c'est un phénomène nécessaire pour que cette circulation se fasse facilement ou du moins de manière suffisante. Nous rapportons l'observation d'un goutteux scléreux hypertendu qui pendant plusieurs années après une chute de sa tension artérielle à des taux normaux fit successivement une oblitération artérielle des deux membres inférieurs, puis depuis une thrombose de la sylvienne gauche. Les tbromboses artérielles chez ces sujets se produisent plus facilement après chute tensive qu'en période d'hypertension.

Rétention cblorurée dans la néphrite interstitielle avec œdèmes ou sans œdèmes. Ses rapports avec la tension artérielle et la cachexie artérielle (8).

Nous avons suivi pendant trois mois la courbe journalière de l'élimination chlorurée et de la tension artérielle chez deux malades atteints de néphrite interstitielle, l'un avec œdème, l'autre sans œdème. Le régime déchloruré fit baisser la tension artérielle du premier sans modifier en aucune façon la tension du deuxième. La comparaison de ces deux faits démontre donc que le rôle de la rétention chlorurée dans le déterminisme de l'hypertension artérielle n'est pas le même dans tous les cas. Certaines hypertensions des rénaux peuvent être abaissées par une déchlorurration systématique; par contre, d'autres hypertensions résistent à cette épreuve : il faut donc incriminer à leur origine une autre cause que l'altération chlorurée de la crase sanguine.

Hémoglobinurie orthostatique. Ictère hémolytique. Amibiase urinaire. Cure émétinienne. Guérison (334).

Cette observation, rapportée avec Gaston Parturier, rentre dans la catégorie des hémoglobinuries amibiennes. Notre sujet présentait une hémoglobinurie provoquée par l'orthostatisme à la marche, cessant par le repos et l'immobilité. Cette hémoglobinurie s'accompagnait à certains moments d'hématurie. Elle ne répondait

pas au refroidissement. Les caractères hématologiques étaient très spéciaux, pas d'hémolysine plasmatique, pas de fragilisation des hématies, l'épreuve d'Ehrlich et celle de Donath et Landsteiner étaient négatives. Cette hémoglobinurie ne rentre pas dans le groupe des hémoglobinuries par hémolyse du sang circulant. Nous pensons que dans ce cas l'hémolyse se produisait dans le parenchyme rénal. En même temps que l'hémoglobine passait dans les urines, du pigment modifié sous forme de bilirubine passait dans la circulation. L'ictère observé au moment des poussées d'hémolyse était un ictère uniquement pigmentaire sans cholalémie, sans cholalurie, sans aucun signe d'intoxication biliaire. Il s'agissait donc d'un ictère par hémolyse, entièrement analogue à l'ictère hémolytique que l'on observe au cours de certains grands accès d'hémoglobinurie *a frigore*. Le foie réagissait secondairement par suite des décharges pigmentaires qu'il devait assurer. Il existait en même temps une splénomégalie, elle semble aussi résulter d'une réaction secondaire comme au cours de certaines anémies, peut-être s'encombrait-elle de déchets pigmentaires libérés au niveau des reins.

Tous ces phénomènes ne peuvent être reliés que par des hypothèses, mais ils étaient tous tributaires de la destruction sanguine dont nous ne trouvons les raisons qu'au niveau du parenchyme rénal.

La cause de ce processus hémolytique était l'amibiase. Les amibes trouvés dans les urines étaient nettement histolytiques et le traitement par l'émétine, en faisant disparaître les amibes, fit disparaître l'hémoglobinurie et du même coup l'ictère hémolytique et la splénomégalie. Ces amibes s'étaient introduites dans cet organisme par la voie intestinale, dont une entérite passagère fut le seul témoin. Elles se diffusèrent ensuite dans cet organisme.

Albuminurie orthostatique matutinale (383).

Parmi les albuminuries orthostatiques, nous dégageons, après Hanns, l'existence d'un type très spécial d'albuminurie provoquée par l'orthostatisme seulement dans la matinée. J'en ai recueilli 11 observations. J'ai l'impression que l'albuminurie orthostatique matutinale est beaucoup plus fréquente que l'albuminurie vespérale. Quand on trouve sur une analyse la présence d'albumine en quantité notable et que l'on constate dans les urines d'après-midi l'absence d'albumine, il faut se méfier de l'albuminurie orthostatique matutinale. J'ai cherché dans le culot de centrifugation de ces urines les éléments figurés, sans jamais trouver le moindre cylindre cellulaire ou granulo-graisseux, on ne découvre que rarement des leucocytes ou des globules rouges.

Cet orthostatisme matutinal se distingue de l'orthostatisme simple en ce qu'il est moins grave. Il est rare de l'observer comme résidu de néphrite, nous ne pos-

sédons qu'une seule observation où l'orthostatisme matutinal suivit une période d'albuminurie rénale permanente.

Si donc il ne se rattache que peu aux albuminuries de néphrites, il prend la personnalité très distincte des albuminuries fonctionnelles. Sur nos 11 malades, 8 sont guéries actuellement, l'une après cinq ans, les autres après deux ou trois ans d'albuminurie. Cette guérison est complète. Les jeunes filles se développent sans encombre, deviennent des femmes de complexion normale et solide. Une seule ne nous a pas donné satisfaction, elle fait actuellement un diabète pancréatique qu'enraie mal le traitement insulinique. Ces malades résistent très bien aux infections. Comme tous ceux qui ont observé des faits semblables, nous avons observé que les orthostatiques n'ont pas d'albuminurie au lit malgré la fièvre, malgré une rougeole, des oreillons et même une scarlatine.

Cette bénignité clinique et évolutive a sa raison dans l'état de la perméabilité rénale : jamais d'azotémie pathologique, jamais de rétentions chlorurées, jamais de retard de la phénolsulnephtaléine.

On a parlé dans ces cas d'insuffisance hépatique. Ce terme, à notre avis, ne peut être employé qu'à titre simplement spéculatif. J'ai observé la fonction chromagogue, comme la fonction sucrée et protéinique, chez deux malades, sans observer la moindre anomalie du fonctionnement hépatique.

Cette forme spéciale de l'albuminurie orthostatique se distingue des albuminuries orthostatiques courantes qui si souvent relèvent d'une débilité rénale héréditaire ou acquise.

On ne peut invoquer les mêmes causes que celle de l'albuminurie orthostatique, pour la raison que l'orthostatisme de la journée ne provoque pas d'albuminurie. Nous nous sommes demandé si l'hypotension artérielle ne pouvait être incriminée. On peut élever cette tension du matin par un repas substantiel avant le lever, on n'obtient pas ainsi de disparition de l'albuminurie. Pour expliquer cette albuminurie nous proposons la conception suivante :

L'anémie qualitative est constante, l'hypotension artérielle fréquente et peut-être sous l'effet de ces deux facteurs se produit-il une méiopragie glomérulaire qui sous l'effet de certains ralentissements circulatoires, laisse transsuder la sérine plasmatique. Le trouble fonctionnel prime tout, non dans le tube contourné, mais dans le glomérule. On ne trouve jamais de signes urinaires de lésions tubulaires, ni de troubles de sécrétion. L'albuminurie orthostatique envisagée ainsi est la conséquence d'une méiopragie glomérulaire sous l'effet d'un trouble sanguin, anémie, et vasculaire, hypotension artérielle. Cette façon d'envisager les faits explique la bénignité de la maladie et sa guérison facile. Si on admet que la transsudation à travers ce glomérule déficient se produit seulement dans certaines conditions circulatoires spéciales, on comprend le rôle de l'orthostatisme : hypotension verti-

cale, tachycardie orthostatique. L'orthostatisme matutinal se rapporte à des glomérules qui sont normaux en période digestive, quand le sang est plus dense et dont l'anomalie fonctionnelle nécessite un ensemble de conditions indispensables.

Comme traitement nous insistons sur la nécessité d'une alimentation normale sans aucun aliment qui puisse provoquer un surmenage rénal. Comme médication, j'insiste sur l'importance du traitement ferrugineux et comme cure sur la cure de Saint-Nectaire.

AFFECTIONS DU POUMON ET DE LA PLÈVRE

Tyrosino-réaction et protéase leucocytaire (285).

MM. A Pissavy et R. Monceaux avaient proposé, pour l'étude des crachats, une réaction ayant pour but de déceler, à l'aide du suc de Russule, la présence de tyrosine, la tyrosino-réaction. Cette tyrosino-réaction leur avait paru presque constante dans la tuberculose pulmonaire et possible dans la gangrène pulmonaire; par contre, elle serait le plus souvent négative dans les bronchites chroniques non tuberculeuses et dans certaines bronchites aiguës de cause variable. En suivant les malades, ces auteurs constataient une tyrosino positive quand le processus tuberculeux était actif, qui devient négative quand ce processus s'éteint momentanément et définitivement. De ces constatations, ces auteurs déduisaient que ce procédé, s'il recevait confirmation, « pourrait rendre les plus grands services pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire, et partant pour sa prophylaxie ».

Ils pensaient que cette tyrosine de l'expectoration résulterait de l'action des diastases puissantes que certains microbes seulement, tels le bacille tuberculeux et, sans doute aussi, certains germes anaérobies, sont en mesure de sécréter.

Nous avons repris la technique de ces auteurs et recherché la teinte brune que donne l'extrait de Russule en présence de tyrosine. Seulement, au lieu de procéder comme MM. Pissavy et Monceaux sur des crachats de vingt-quatre heures, nous n'avons opéré que sur le contenu de crachoirs stérilisés remis au malade trois ou quatre heures avant notre examen.

En règle générale, chez les tuberculeux cavitaires ou en évolution avec bacilles de Koch dans les crachats, la réaction est positive. Mais on peut observer des réactions positives chez des malades qui n'ont certainement ni aucune lésion tuberculeuse en évolution, ni aucun bacille de Koch dans les crachats. Nous avons ainsi suivi une dilatation des bronches sans bacille de Koch, et cependant, à plusieurs reprises successives, elle nous a donné une tyrosino-réaction positive. De même chez trois malades atteints de bronchite chronique.

Ces faits montrent donc que la tyrosino-réaction positive n'est pas spéciale à la tuberculose. Les réactions négatives appartiennent en général à des malades qui présentent des crachats muco-purulents et souvent plus muqueux que purulents au cours des bronchites aiguës banales ou des bronchites chroniques.

Pour utiliser cette réaction en clinique courante, il faudrait démontrer qu'elle est constamment en rapport avec une protéolyse des crachats due au processus tuberculeux lui-même. Or la cause de la protéolyse des crachats résulte de deux éléments capables de protéolyse, les leucocytes polynucléaires d'abord, et certaines bactéries ensuite.

Pour les premiers, nous avons montré qu'ils désintégraient les protides jusqu'aux amino-acides et que l'on pouvait en isoler de la tyrosine.

Dans les crachats nous avons repris ces expériences et constaté qu'il suffit de mettre une émulsion de crachats suppurés vingt-quatre heures à l'étuve sur chloroforme pour intensifier d'une façon considérable la tyrosino-réaction qui s'accuse encore après quarante-huit heures. En particulier, on obtient par l'étuve des tyrosino-réactions très positives dans des crachats où elles étaient douteuses après l'émission. D'autre part, en faisant chauffer les crachats à 95° on empêche la protéolyse à l'étuve. Nous disons que cette protéolyse sur chloroforme est pour une part considérable attribuable à l'action de la protéase leucocytaire pour la raison que le fait d'opérer sur chloroforme nous met à l'abri d'une pullulation microbienne de culture.

Le deuxième facteur de protéolyse peut venir des bactéries. C'est pourquoi nous avons toujours opéré sur des crachats de quatre heures et que nous considérons comme très dangereux d'opérer sur des crachats de vingt-quatre heures.

En dehors donc de la présence de polynucléaires, des crachats souillés par les bactéries de l'air peuvent être exposés à donner dans certaines circonstances une tyrosino-réaction positive.

Comment donc interpréter le fait curieux observé par Pissavy et Monceaux, à savoir la fréquence de la tyrosino-réaction dans les crachats tuberculeux et la rareté dans les crachats de bronchite. Il nous semble qu'il faille incriminer deux processus : l'un qui augmente la protéolyse, l'autre qui l'empêche.

Toute raison anatomique, caverne, dilatation bronchique, qui provoque la stagnation des crachats, favorise leur protéolyse au même titre que leur séjour à l'étuve, d'où la fréquence de cette réaction dans les crachats des tuberculoses cavitaires et dans les dilatations des bronches non tuberculeuses.

Le deuxième élément qui intervient, mais celui-ci pour entraver la protéolyse des crachats, nous semble résider dans la mucine. Les crachats très muqueux peuvent ne présenter aucune protéolyse, ce que l'on voit d'ailleurs facilement macroscopiquement par l'absence d'homogénéisation. Les crachats de bronchite

à réaction négative contiennent presque toujours beaucoup de mucus et nous nous sommes servis pour déceler sa présence de la technique du Pr Bezançon et I. de Jong à l'aide du bleu de Unna après fixation chromique

Il résulte de ces faits que la tyrosino-réaction, en faisant découvrir un des termes de la protéolyse, ne peut être en aucune façon rattachée uniquement à l'infection tuberculeuse. D'autre part la technique se trouve compliquée par certaines lectures difficiles dans les réactions faibles et dans la difficulté où l'on est de conserver même avec toutes les précautions un extrait de Russule d'une activité constante, et c'est pourquoi nous concluons que la tyrosino-réaction doit conserver sa place de réaction de laboratoire et ne peut en aucune façon prendre l'importance dans la pratique courante de certaines techniques diagnostiques, plus fidèles et plus précises, parmi lesquelles la recherche des bacilles après homogénéisation occupe la première place.

Exploration lipiodolée des sérites tuberculeuses (336).

La méthode du Pr Sicard a permis des explorations d'une grande valeur pour le diagnostic de la topographie des collections profondes. Avec André Lemaire, nous y avons eu recours pour l'exploration et le traitement des sérites tuberculeuses.

Au point de vue de l'exploration radiologique, l'injection des deux lipiodol descendant et ascendant permet de fixer l'étendue et la topographie de l'épanchement. Elle montre les dispositions plus ou moins enkystées de nombre de collections pleurales et fait observer les logettes multiples des culs-de-sac pleuraux.

Enfin nous avons vu dans un cas difficile l'exploration lipiodolée nous permettre de découvrir une péricardite suppurée latente et de la distinguer d'une pleurésie médiastinale.

Ces injections de lipiodol font un appel de polynucléaires. Elles ne compromettent pas la vitalité leucocytaire. Nous avons vu le lipiodol absorbé par les lymphatiques de la plèvre malade comme Binet et Verne l'ont vu dans la plèvre saine. Sur les lésions tuberculeuses organisées du poumon, il n'y a pas pénétration de lipiodol, mais elle se produit sous forme de pénétration de cellules chargées de lipiodol dans les lésions en voie d'infiltration.

Il est possible que cette absorption lipiodolée puisse favoriser le processus de sclérose parenchymateuse, mais cette sclérose s'accompagne d'une congestion intense et diffuse beaucoup plus marquée que celle que l'on observe dans les scléroses pulmonaires banales.

Il ne se produit pas véritablement une sclérose des lésions tuberculeuses elles-mêmes, mais seulement une sclérose avoisinante. Il peut en résulter une amélio-

ration de l'évolution clinique d'une tuberculose évolutive, mais c'est un fait rare. Trop souvent nous avons observé une aggravation des lésions, apparition d'hémoptysies évolutives, de vomiques séreuses et même évolution granulique. Ces constatations prouvent que sur un terrain tuberculeux en évolution, le lipiodol peut favoriser la diffusion des lésions. Aussi, en dépit des améliorations constatées, au début, mettons-nous en garde contre les injections de lipiodol au voisinage des lésions tuberculeuses évolutives.

La streptococcémie au cours des congestions pulmonaires dites grippales (360).

Deux congestions pulmonaires l'une bénigne, l'autre grave, se compliquèrent toutes deux de streptococcémie à streptocoque hémolytique. A l'occasion de ces deux cas nous avons étudié le taux de rétention biliaire.

Lorsque dans les congestions pulmonaires la rétention biliaire s'élève au-dessus d'un taux moyen, le pronostic s'aggrave considérablement. Dans le cas grave, l'indice biliaire plasmatique s'élevait à 13,3 qui est un taux particulièrement élevé. C'était un signe d'une extrême gravité pronostique, en raison de ce que nous savons du rôle du foie dans les défenses infectieuses. Dans le cas bénin, au contraire, l'indice biliaire plasmatique était peu élevé et oscillait autour de 3,10, le rose bengale se maintenait dans une rétention moyenne de 8,9. Le foie était touché, mais d'une manière réduite. La guérison se produisit d'ailleurs à l'occasion d'une violente diarrhée bilieuse. Le tubage duodénal ne nous permit pas d'isoler le streptocoque pathogène, mais il est très probable que cette chasse biliaire remplissait le rôle d'émonctoire.

Nous avons fait une étude bactériologique complète des streptocoques hémolytiques retirés par hémoculture.

Tous les deux poussent en longues chaînettes et sont hémolytiques en bouillon sang, comme sur gélose sang. Ils coagulent le lait. Ils sont pathogènes par voie veineuse et sous-cutanée pour le lapin.

On peut en conclure que les congestions pulmonaires grippales peuvent essaimer dans le sang non du pneumocoque, mais du streptocoque

Qui dit septicémie streptococcique, dit septicémie grave. Dans notre deuxième cas la règle fut vérifiée et la profonde atteinte hépatique ne fut qu'un témoin de la gravité infectieuse. Nous n'avons pas trouvé dans le sang d'agglutinine. Il n'existait aucune immunisine dans ce sérum ictérique.

Mais notre premier cas qui guérit fut plus intéressant à étudier. Le streptocoque perdait toute sa toxicité quand on le diluait avec le sérum de la malade. Il existait une immunisine et une agglutinine.

Nous avons ainsi décelé dans cette streptococcémie hémolytique des signes évidents de défense humorale.

Abcès gangréneux du poumon (342).

Le diagnostic entre abcès du poumon et pleurésie interlobaire est souvent difficile. Avec H.-R. Olivier nous montrons que l'injection dans la cavité suppurante de lipiodol lourd et léger permet d'en fixer la topographie. Le fait est surtout important pour les limites inférieures de ces cavités dont l'obscurité liquidienne se confond avec l'obscurité parenchymateuse. Nous avons suivi l'évolution de cette cavité intra-pulmonaire sous l'effet de la collapsothérapie.

Les pleurésies à cholestérine (312).

L'intérêt de nos observations réside dans le fait que nous avons étudié le taux de la *cholestérinémie*; dans ces pleurésies à cholestérine le taux de la *cholestérinémie* est normal. Cette constatation oppose donc ces pleurésies à cholestérine aux « dépôts locaux de cholestérine », ainsi nommés par le Pr Chauffard, Grigaut et Guy Laroche parce qu'ils semblent la conséquence de la cholestérinémie. Il existe donc des amas de cholestérine dans l'organisme sans qu'il en résulte forcément de la cholestérinémie. C'est un argument qui milite en faveur de l'opinion du Pr Chauffard, qui permet de rattacher plus étroitement les xanthomes et la lithiase biliaire à la cholestérinémie, et qui oppose « dépôts locaux » et « formations locales ».

Comment se forme la cholestérine dans ces épanchements? Il semble bien que ce soit par une transformation *in situ*; l'épaisseur des coques pleurales ne peut s'adapter avec l'hypothèse d'un passage de la cholestérine du sang à l'épanchement. La cholestérine est un lipoïde non phosphoré. On la rencontre dans certaines lésions où l'origine endogène ne peut être discutable, comme la substance caséeuse des poumons ou des ganglions tuberculeux, certains liquides kystiques. Il semble bien qu'elle puisse apparaître aux dépens des lipo-protéiques leucocytaires, mais le processus exact qui relie ces substances complexes avec la cholestérine échappe encore. Nous émettons l'hypothèse que la lipase des liquides à lymphocytes en général, des épanchements tuberculeux en particulier, puisse jouer un rôle, sinon dans la formation, du moins dans l'isolement de la cholestérine, les graisses neutres leucocytaires subissant en effet de son fait une désintégration progressive et une résorption lente, tandis que l'épanchement se concentrant ne contient plus que ses lipoïdes non modifiables dont la cholestérine se cristallise lentement.

INTOXICATIONS

Nous n'entrerons pas dans le détail de plusieurs faits : deux cas de béribéri, l'un forme bénigne hydropique (188), qui guérit par un régime déchloruré et dont nous avons facilement établi le bilan chloruré sodique, l'autre, forme maligne aiguë (189) où, comme notions nouvelles, nous enregistrons une azotémie à 1 gr. 56 et une surrénalite dégénérative.

Ayant eu l'occasion d'observer une petite épidémie de scorbut chez des prisonniers allemands (203) nous en étudions les caractères cliniques et hématologiques en insistant sur l'importance des formes anormales : néphrites hydropigènes, hématuriques, formes cardio-rénales, œdème blanc sans albuminurie et sur l'existence d'un léger retard de la coagulation avec mononucléose et leucopénie.

Intoxications par l'huile grise (14).

A la suite de trois injections hebdomadaires d'une dose considérable d'huile grise, une intoxication mercurielle apparut chez une jeune femme; les signes de cette intoxication furent au complet : albuminurie, stomatite, dysenterie hémorragique, torpeur, algidité. La mort survint après une longue évolution symptomatologique (79 jours après la dernière injection). Les lésions découvertes à l'autopsie consistaient en une colite hémorragique, une néphrite dégénérative des tubes contournés, et une atteinte du parenchyme hépatique. Le mercure contenu dans le foie atteignait 0,01 par kilogramme de foie, la proportion dans le rein étant de 0,02 par kilogramme.

Lésions rénales, hépatiques et intestinales au cours de l'intoxication mercurielle massive (15 et 18).

Il est facile de reproduire expérimentalement les lésions caractéristiques de l'intoxication mercurielle. Sur le cobaye, nous avons étudié l'extrême précocité des *altérations rénales*. Celles-ci évoluent en trois étapes :

Première étape : Tuméfaction granuleuse, expulsion de boules sarcodiques.

Deuxième étape : Pycnose du noyau, segmentation de la brosse.

Troisième étape : Chute des noyaux pycnotiques et des amas granuleux dans le tube.

Les *lésions hépatiques* consistent surtout en dégénérescence atrophique à condensation granuleuse. Après trois heures d'intoxication, les cellules entrent déjà en dégénérescence.

Plus tard apparait une nécrose du centre du lobule. L'intensité de ces lésions hépatiques explique l'apparition d'une glycosurie au cours de l'intoxication.

Les lésions intestinales sont plus tardives, mais peuvent néanmoins être reproduites expérimentalement.

La précocité de ces altérations mérite d'être signalée plus spécialement; elle explique la marche progressive des accidents toxiques dans les intoxications massives : le rein n'est pas seul lésé, le foie l'est également. L'altération de ces deux parenchymes, dont le rôle dans la lutte antitoxique est primordial, explique la difficulté de la lutte et aussi l'échec fréquent de la thérapeutique.

Genèse de l'éosinophilie dans la maladie hydatique. Examen histologique de la paroi kystique (29).

Sur une paroi de kyste hydatique, nous avons découvert une épaisse couronne de polynucléaires éosinophiles. Certains de ces éléments n'avaient qu'un noyau arrondi entièrement analogue au noyau des lymphocytes. Il semble que ces éléments dérivent directement et *in situ* des cellules lymphatiques : cette transformation se produit sous l'influence d'une excitation vraisemblablement d'ordre toxique par les poisons qui filtrent à travers la membrane. Lorsque la surproduction toxique est plus accentuée, apparaît l'éosinophilie sanguine. La connaissance de la toxicité anaphylactisante du liquide hydatique apportée par MM. Chauffard, Boidin et Laroche, permet donc de considérer la couronne périkystique d'éosinophiles comme une *barrière antitoxique locale* (Chauffard).

Étude biologique d'un cas de ladrerie chez l'homme (65).

Chez un homme de vingt-cinq ans, ancien porteur d'un tænia dont la nature restait inconnue, nous avons découvert en de nombreuses régions des petites tumeurs de la grosseur et la forme d'un gros haricot, dans le tissu sous-aponévrotique et dans le tissu cellulaire sous-cutané. Il s'agissait de *cysticercus cellulosæ* de *tænia solium*. Plusieurs kystes ayant été enlevés à ce malade, nous avons observé les caractères suivants :

Le liquide de ces kystes se montre doué d'une toxicité intense anaphylactisant le cobaye, entraînant chez l'homme une violente réaction locale après intradermo-réaction. Autour des kystes, s'est établie une couronne d'éosinophiles, comme autour d'un kyste hydatique. Mais les éosinophiles n'ont pas augmenté dans le sang, et les anticorps recherchés dans le sérum par Weinberg font défaut.

Ces faits permettent l'affirmation d'*une réaction antitoxique locale*, sans réaction générale.

Intoxication par l'aniline (261).

Observation de deux fillettes de huit et six ans et demi qui présentent, après avoir chaussé des souliers teints récemment en noir, de la cyanose intense des lèvres et des muqueuses avec un pouls à 96 et une respiration à 22. Cette cyanose persiste trois heures et cesse après l'ablation des souliers. Le surlendemain même phénomènes quatre heures après le port de ces chaussures. Dans la suite les accidents disparurent. Cette cyanose était due aux vapeurs d'aniline. Ces faits sont classiques.

MALADIES INFECTIEUSES

I. — INFECTIONS DIVERSES

Sans entrer dans le détail de différents faits que nous avons observés, nous signalerons un érythème polymorphe ayant débuté par un syndrome méningé aigu (143), une granulie à marche aiguë, apyrétique s'étant manifestée uniquement par sa localisation méningée (142).

Dans deux cas de typhus exanthématique observés dans la région parisienne, nous constatons une évolution favorable et reproduisons l'infection du cobaye (207).

Un cas de pneumococcie généralisée sans pneumonie initiale, terminée par la mort (2).

Les cas de pneumococcies sans pneumonies sont très rares. M. Pic et Bonnamour en réunissent récemment à peine quelques observations, la nôtre est une des plus anciennes. Une malade de vingt-huit ans, à la suite d'une congestion pulmonaire minime avec fétidité de l'expectoration, fait successivement une pleurésie, une endocardite et une méningite à pneumocoques. Le pneumocoque fut isolé facilement dans la circulation. L'autopsie révéla des lésions particulièrement étendues : pleurésies diaphragmatiques, interlobaires suppurées, méningite suppurée, endocardite végétante, sans aucun foyer d'hépatisation pulmonaire.

Ostéomyélite sacro-lombaire à diplocoque en grains de café (6).

Les diplocoques de la famille du méningocoque et du gonocoque provoquent rarement des complications osseuses. Il existe cependant des exemples d'ostéomyélite. Le cas que nous avons observé est particulièrement instructif. L'ostéomyélite avait intéressé la région sacro-lombaire; débutant par une rachialgie

intense, elle avait été reconnue grâce à une ponction lombaire qui permit de retirer du pus avant d'avoir pénétré jusqu'aux espaces sous-arachnoïdiens. La collection suppurée était péri-dure-mérienne, elle contenait un diplocoque en grain de café ne prenant pas le Gram. La ponction détermina l'apparition d'un abcès sous-cutané de même nature microbienne. Ultérieurement, une collection s'ouvrit dans le rectum, l'infection secondaire qui résulta de cette ouverture fut cause d'une grave infection générale et d'un abcès sous-aponévrotique de la cuisse à anaérobies. La mort fut la terminaison de cette longue évolution infectieuse. L'autopsie permit la constatation d'une ostéomyélite intra et extra-rachidienne avec migrations multiples, mais à prédominance sacro-lombaire.

Un cas de myocardite érysipélateuse (7).

Les observations démonstratives de myocardite à la suite de l'érysipèle peuvent se classer en deux catégories; les unes sont complètes et réunissent à la fois l'histoire clinique et les constatations nécropsiques, les autres plus ou moins précises se bornent à l'observation clinique. La myocardite subaiguë avec arythmie, que nous avons observée, rentre dans la deuxième catégorie. L'observation anatomique fait défaut; malgré cette imperfection, l'apparition rapide des phénomènes arytbmiques après l'érysipèle autorise l'affirmation d'une atteinte musculaire.

Syndromes hémorragiques précoce et tardif de la fièvre typhoïde (78-109).

On peut observer dans la fièvre typhoïde deux types de syndromes hémorragiques : *un syndrome hémorragique précoce et un syndrome hémorragique tardif*. Le premier apparaît au début ou durant la période d'état de la fièvre typhoïde. Il se caractérise par des hémorragies multiples cutanéo-muqueuses avec mauvais état général et température élevée. C'est l'ancienne forme putride hémorragique. Son pronostic est des plus graves.

Le syndrome hémorragique tardif diffère entièrement du précédent. A l'occasion d'un fait que nous avons étudié tant au point de vue clinique, hématologique, que chimique, nous en réunissons 8 observations, qui nous permettent de distinguer deux séries de cas suivant que l'on observe ou non une éruption associée La symptomatologie succincte de ce syndrome peut se résumer ainsi :

Début tardif à la fin d'une fièvre typhoïde;

Prédominance des hémorragies et du purpura abdominal et thoracique;

Absence de diarrhée verte et d'hypothermie comme dans le syndrome d'Hutinel et de Gimard:

Pas de facies péritonéal, mais facies anémique ;

Guérison presque constante, réserve faite pour le cas mortel du Pr Achard et de Saint-Girons.

Ce syndrome s'oppose donc par ce pronostic plus bénin au syndrome hémorragique précoce.

L'analyse hématologique nous a fait observer dans notre cas une anémie profonde avec retard de la coagulation, sédimentation et irrétractilité du caillot sanguin. Ces troubles sanguins furent d'ailleurs rapidement transformés en sens inverse par suite de l'apparition d'une congestion pulmonaire à la fin du syndrome hémorragique.

Méningite cérébro-spinale (1, 145, 148, 149, 147, 164, 204, 205).

Nous ne ferons que citer un premier cas de méningite cérébro-spinale grave avec incontinence sphinctérienne, délire, Cheynes-Stokes et paralysies oculaires et que nous avons guéri avant le sérum par des simples ponctions lombaires évacuatrices.

Étant chargé d'un service de méningites cérébro-spinales en 1915 dans une division territoriale d'infanterie, nous avons, grâce à notre installation très proche d'un secteur calme, pu intervenir d'une façon particulièrement précoce et, malgré l'âge avancé de nos malades de quarante à quarante-sept ans, nous avons obtenu d'excellents résultats (93 p. 100 de guérisons). Nous avons à cette epoque signalé la nécessité de traiter par la sérothérapie antiméningococcique certaines méningites puriformes primitives dont on ne découvrait pas les méningocoques sur frottis.

Nous avons rapporté deux observations anormales : une méningite polymorphe à rechutes et longue évolution, une méningite enkystée, traitée sans succès par la trépano-ponction.

Durant notre passage dans le service du Dr Florand au Val de Grâce, nous observons trois cas de méningites cérébro-spinales dont une à méningocoque C qui, rebelles à la sérothérapie, furent rapidement guéries par l'injection de vaccin autogène iodé.

Dysenterie (172, 175).

La guerre nous a montré de curieuses épidémies. En 1916, l'épidémie de dysenterie de la Somme fut une épidémie panachée. Nous y avons décelé l'existence simultanée de dysenteries bacillaires, de dysenteries amibiennes et même de dysenterie amœbo-bacillaire.

Ces différentes formes provenaient des mêmes foyers sans qu'il nous fut pos-

sible de découvrir la raison des contaminations. Au point de vue clinique, nous avons insisté sur l'évolution rapide et très souvent irrégulière des dysenteries à amibes dont une simula une fièvre typhoïde et avait, en un mois, donné déjà de multiples abcès nécrotiques du foie. Nous avons montré l'irrégularité d'élimination des kystes dysentériques chez les sujets guéris. Les formes amœbo-bacillaires furent bénignes ou prolongées. Elles furent reconnues par la découverte dans les selles des amibes et des bacilles dysentériques Shiga, Flexner ou Hiss. Rien ne signale plus spécialement l'évolution de ces formes sinon leur réaction nette à l'émétinothérapie.

Les formes bacillaires furent surtout bénignes. Nous observons comme complication un syndrome nouveau que nous dénommons syndrome conjonctivo-urétro-synovial; du 10e au 20e jour, conjonctivite unilatérale, uréthrite bénigne non gonococcique, polyarthrite aiguë assez tenace. Ce syndrome fait songer à la gonococcie. Il n'en est rien cependant. On ne décèle jamais de gonocoques dans le pus et la guérison de l'uréthrite et de la conjonctivite se fait en quarante-huit heures. Nous avons étudié tant au point de vue anatomique que clinique plusieurs observations de syndromes cholériformes. Nous concluons que l'atteinte surrénale n'est pas constante, il existe en réalité une atteinte viscérale profonde, hépatique, cardiaque et rénale. Comme espèces de bacilles nous avons isolé surtout du Shiga et du Hiss, avec d'assez nombreuses souches paradysentériques. Le séro-diagnostic n'a pas, dans ces faits, donné les résultats qu'on pouvait en attendre. Comme traitement, succès de l'émétine dans les amibiennes, efficacité moindre du sérum dans les bacillaires.

Gangrène gazeuse (161, 180, 181).

Ayant eu l'occasion de suivre pendant la guerre de nombreux cas de gangrène gazeuse, nous avons étudié leur flore bactériologique et les réactions humorales qui apparaissent au cours de leur évolution. Dans nos études sur la flore, nous avons insisté sur l'importance du *bacillus perfringens* associé ou même pur, sur le fait que la flore n'est pas en quelque sorte spécifique et que l'évolution vers la gangrène gazeuse est autant subordonnée à l'existence d'une poche musculaire d'attrition sans drainage, condition mécanique, qu'à la présence de microbes particulièrement virulents, condition bactériologique. Cette conception, d'abord rejetée par tous, a été finalement adoptée. Nous avons montré de plus que les exsudats de plaies gangréneuses ont des propriétés leucocytolytiques, ce qui explique à la fois la rareté des leucocytes entre les fibres musculaires des membres gangréneux et les difficultés de la défense leucocytaire. Cette action nocive est attribuable à des substances thermostabiles rentrant dans le groupe des protéoses ou des poly-

peptides. Nous avons insisté sur les atteintes viscérales possibles : surrénalite hémorragique et surtout hépatite dégénérative avec ictère grave.

L'organisme frappé par la gangrène gazeuse ne peut s'immuniser à cause de la brutalité de l'assaut infectieux et de l'importance des phénomènes toxiques. Aussi, dès 1916, avons-nous systématiquement pratiqué avec soin la vaccinothérapie et la sérothérapie de la gangrène gazeuse à une époque où ces méthodes étaient encore considérées comme des pratiques inutiles. Dans la suite, nous avons été de ceux qui luttèrent pour l'adoption des sérothérapies curatives et préventives de la gangrène gazeuse et ayant pu organiser la lutte sérothérapique dans le centre chirurgical de la Gironcelle (Meuse), j'ai observé les très beaux résultats qui furent dans la suite rapportés à la Société de chirurgie par mon collaborateur et ami, le Dr Wertheimer.

Diagnostic de l'encéphalite léthargique (241).

Le syndrome clinique de l'encéphalite léthargique peut être simulé par de nombreuses affections; nous en rapportons, avec Henri Janet, trois exemples : une hémorragie méningée, une sarcomatose diffuse à une granulie généralisée avec tuberculose cérébrale.

L'observation d'hémorragie méningée rappelle une observation analogue de Rathery et Bonnard. Après une période d'hémorragie méningée pure, apparait avec une hémiplégie, une torpeur profonde avec hyperthermie, diplopie passagère, absence de leucocytose rachidienne, glycorrachie. Et cependant ni l'histologie ni l'inoculation au lapin ne témoignèrent d'une encéphalite. Il s'agissait d'une simple hémorragie cérébro-méningée.

L'observation de sarcomatose diffuse donna le change pendant un certain temps avec une mésocéphalite épidémique.

La troisième, plus classique, consistait dans une granulie généralisée qui, au début, se traduisit par de la fatigue, de la somnolence et une paralysie faciale périphérique sans réaction cytologique évidente au début. L'autopsie montra une granulie généralisée et trois tubercules cérébraux dans la couche optique et dans les deux lobes occipitaux.

Un cas de tréponémurie au cours de la syphilis secondaire (246).

Après avoir montré les erreurs qu'il faut éviter dans la recherche de la tréponémurie et qui viennent en grande partie des spirochètes du méat et de l'urèthre, *Spirochæte refringens*, *Treponema minutum*, et *Treponema calligyrum*, nous rapportons, avec Julien Huber, l'observation d'un cas de tréponémurie au cours de la syphilis secondaire avec néphrite. Nous rapportons d'autres faits semblables de

l'histoire médicale, avec ou sans néphrite mais toujours au cours de syphilis secondaire.

Septicémie bénigne à streptocoques, endopéricardite à streptocoques à la suite d'une rubéole (260).

Observation d'une septicémie curable compliquée d'endopéricardite aiguë, d'abcès métastatiques. Un streptocoque hémolytique pathogène pour la souris fut isolé du sang, comme des suppurations. Malgré la toxicité de ce streptocoque, la guérison se fit normalement. Cette septicémie était survenue six jours après une rubéole banale chez un soldat de vingt et un ans.

Fièvre de Malte ambulatoire traitée par la vaccinothérapie (272).

Observation d'une fièvre de Malte à rechutes hebdomadaires, traitée par la vaccination mélitococcique. A l'occasion des poussées infectieuses, se produisait une tuméfaction douloureuse des régions vaccinées antérieurement, comme si chaque fois se manifestait une véritable sous cuti-réaction aiguë spontanée.

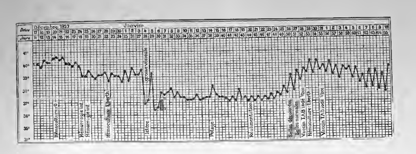
Septicémie et infection vésiculaire. Retentissement réciproque (397).

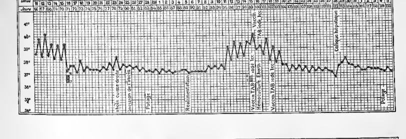
Avec Roger Cattan nous rapportons l'histoire d'une fièvre typhoïde dont l'évolution se prolongea pendant cinq mois, sous forme de quatre rechutes espacées par des intervalles d'apyrexie de quinze à vingt jours.

Cette fièvre typhoïde d'intensité moyenne, quoique deux hémorragies intestinales se soient produites à la période d'état, s'est compliquée au début de la défervescence de cholécystite aiguë, non suppurée, non perforante. L'évolution de cette cholécystite fut courte et se fit spontanément vers une guérison apparente.

A la suite de cette poussée vésiculaire, la convalescence reprit son cours normal. L'alimentation avait été reprise depuis longtemps lorsque après vingt jours d'apyrexie la fièvre réapparut, précédée au début par une décoloration des matières. Progressivement, par échelons successifs, elle atteignit 40° et ne revint à la normale qu'au bout de trois semaines. Cette fois la malade paraissait définitivement guérie.

Cependant, vingt jours après le retour de la température à la normale, se produisit une troisième poussée infectieuse avec les mêmes caractères de progressivité qui sont la marque même de la septicémie éberthienne. Une troisième hémoculture positive confirma la nature de la rechute. Celle-ci dura autant de jours qu'avait duré la précédente et guérit tout aussi bien. Cependant, à la défervescence apparut





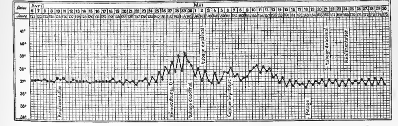


Fig. 41. — Septicémie typhique et infection vésiculaire.

une colique hépatique nette avec élévation de la température, mais sans ictère et sans augmentation du volume de la vésicule biliaire.

Après vingt jours de calme, une quatrième poussée fébrile fut plus courte que les autres. Deux ou trois jours après un tubage duodénal ayant fait retirer une bile infectée par le bacille d'Eberth, la malade redevint apyrétique. Elle présenta dans la semaine qui suivit, une colique hépatique, mais put quitter la Maison de santé au bout d'une vingtaine de jours.

La raison de ces reprises septicémiques nous paraît devoir être recherchée dans l'infection vésiculaire, dont partait le germe de réinfection.

Ces constatations nous ont conduit à pratiquer à titre thérapeutique dans la fièvre typhoïde le drainage médical des voies biliaires.

C'est à un résultat discutable que nous avons abouti mais ceci ne doit pas nous étonner. Si dans l'observation que nous rapportons le tubage duodénal a eu un effet incontestable, il était permis de le prévoir. Une vésicule malade, douloureuse, volumineuse, c'était là de toute évidence le foyer où les bacilles végétaient à demi enkystés et d'où ils s'échappaient pour envahir à nouveau chaque fois l'organisme. Le tubage duodénal devait aider au drainage de ce foyer et hâter la guérison.

Dans nos autres cas de rechutes au contraire, la vésicule était cliniquement saine. Rien n'attirait l'attention sur elle. Elle était, comme c'est la règle dans la fièvre typhoïde une voie de passage et d'élimination pour le bacille d'Eberth, mais la voie était libre et le passage facile. Le foyer d'enkystement des bacilles était ailleurs, dans la rate peut-être ou dans les ganglions. Le tubage ne pouvait donner aucun résultat.

II. — INFECTION ET IMMUNISATION CHARBONNEUSE

Études sur le charbon (22, 23, 24).

Le sérum d'un charbonneux convalescent nous a présenté plusieurs réactions biologiques intéressantes : la réaction de Bordet-Gengou nous y fit découvrir une sensibilisatrice spécifique, l'index opsonique étant notablement élevé et de plus l'injection du sérum du malade au lapin nous permit de réaliser une immunisation artificielle contre le charbon. L'injection du sérum de ce lapin immunisé détermina une immunisation passagère contre l'inoculation ultérieure du charbon. Les animaux traités par le sérum immunisant et ensuite par une inoculation bactéridienne présentèrent à la suite une immunisation rapide, intense et durable.

Pour expliquer l'immunisation naturelle de certains animaux contre le charbon, nous avons recherché, à l'aide de la fixation du complément, l'existence d'une

sensibilisatrice spécifique. Seul parmi les animaux, le sérum de chien présente la propriété de fixer le complément de la bactéridie charbonneuse, mais à l'occasion de cette réaction, nous faisons remarquer que cette fixation est d'autant plus évidente que le sérum est plus lactescent. Il en est de même si on ajoute à un sérum clair de chien des traces d'un lipoïde, lécithine par exemple. *La constitution physico-chimique du sérum joue un rôle important dans le déterminisme de certaines des réactions caractéristiques des immunisations naturelles* L'importance des lipoïdes dans les fixations du complément a été contrôlée dans de nombreux travaux ultérieurs.

III. — INFECTION BLENNORRAGIQUE

Des pyarthroses blennorragiques bénignes (38).

Les arthrites suppurées à gonocoques sont loin d'être toujours graves. Deux observations recueillies dans le service du Pr Chauffard le démontrent. Les ponctions articulaires de ces deux arthrites firent retirer du pus où le gonocoque était abondant et fut facilement cultivé. La guérison survint à la suite de ces simples ponctions sans arthrotomie.

Les myosites gonococciques. Étude clinique et expérimentale (43).

C'est une complication bien exceptionnelle de la blennorragie. Avec M. Chauffard, nous en rapportons une observation clinique : chez un jeune blennorragique de vingt ans apparaît, à la partie moyenne du bras gauche, une zone douloureuse; le biceps est bientôt d'une *dureté ligneuse*, une ponction profonde permet de retirer du pus contenant du gonocoque. Une incision chirurgicale est nécessaire, quand la suppuration est tarie, le muscle a repris sa consistance normale. Nous avons réuni 17 observations analogues, la rigidité musculaire est un phénomène constant. Une étude expérimentale nous en a fourni la raison. L'infection gonococcique provoque avec facilité et rapidité des altérations musculaires, dont nous avons étudié les différentes étapes. Deux heures après l'injection se manifeste un épaississement et un gonflement des fibrilles musculaires, dont les affinités colorantes s'accusent. La striation transversale disparaît pour présenter plus tard le morcellement discoïde de Zenker. L'étude des faits comparatifs montre qu'il se produit dans ces cas une *véritable nécrose de coagulation de la myosine*. Cette coagulation est la conséquence autant de l'*action des toxines solubles* que de l'*action des microbes eux-mêmes*.

Deux cas de keratose blennorragique. Reproduction expérimentale (44-55-82).

Les faits observés par nous dans le service du Pr Chauffard ne présentent aucune particularité clinique qui puisse légitimer des conclusions nouvelles. Cependant l'étude expérimentale que nous en avons faite éclaire la pathogénie de cette

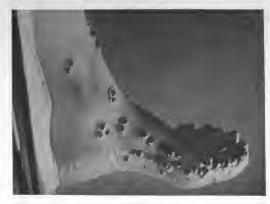


Fig. 42. — Keratose blennorragique du pied.

curieuse affection. Nous avons pu, sur le malade kératosique, reproduire à distance l'élément éruptif. Pour ce faire, on doit combiner les différents facteurs étiologiques : *terrain kératosique*, *macération épidermique* et enfin *inoculation à l'aide de produits de grattage* recueillis au niveau des éléments kératosiques. De nombreuses expériences de contrôle démontrent que l'association de ces trois processus est nécessaire pour donner la kératose.

Kératose blennorragique des mains (81).

Nous avons observé un cas de kératose curieuse surtout par sa localisation. On retrouvait dans ce cas l'éruption de cônes cornés au niveau des doigts et de la face dorsale de la main avec une véritable *semelle* cornée palmaire. Cette éruption évoluait en même temps qu'un rhumatisme blennorragique subaigu des mains et des doigts. La localisation spéciale de la kératose dans ce cas paraît avoir été la conséquence de bains de mains fréquents, pris pour soulager les douleurs.

Péricardite gonococcique à épanchement (115).

Les péricardites à épanchement blennorragique sont généralement mortelles. La péricardite en question évolua à la suite d'une septicémie gonococcique démontrée par l'hémoculture et en même temps qu'un rhumatisme blennorragique. Elle donna après une courte période de frottements, une matité étendue débordant le bord droit du sternum. Ce volumineux épanchement se traduisait aussi par des signes pseudo-pleurétiques qui ne disparaissaient pas dans la position penchée en avant. Arrivé à une période asphyxique, nous avons fait une ponction du péricarde au point de Marfan, à droite de l'appendice xiphoïde, et malgré la petite quantité de liquide retirée, une amélioration rapide se produisit, pour se continuer bientôt par une résorption du liquide. Durant l'évolution de son infection, ce malade reçut des stock-vaccins de Wright et des injections d'argent colloïdal.

TRAVAUX DIVERS

Insuffisance diastémato-spermatique acquise avec atrophie thyroïdienne (85-86).

Observation d'un fait qui rentre dans le cadre de l'infantilisme tardif.

Un sujet normal à trente-huit ans présente lentement une chute progressive de ses poils, de sa moustache, de sa barbe et de ses sourcils. Une asthénie progressive évolue avec amaigrissement. Dix ans plus tard nous observons une atrophie considérable des testicules : insuffisance de la sécrétion externe (spermatique) et interne (diastématique), avec perte des caractères sexuels secondaires. Au début de ces accidents, il faut signaler comme phénomène curieux, la chute complète des dents. Il existait aussi chez ce sujet une atrophie thyroïdienne dûment constatée, mais sans aucun symptôme de myxœdème. La cause de cette insuffisance pluriglandulaire échappe, mais ce qu'on peut dire c'est qu'elle a favorisé l'éclosion de complications tuberculeuses (sous les formes de pleurésies à répétition).

Fracture du crâne et inondation méningée (83).

Dans certains cas à la suite d'une fracture du crâne, il se produit une grande inondation méningée avec coma consécutif. Ce malade présentait en même temps une albuminurie massive, et l'on aurait pu penser à un coma urémique. En réalité cette albuminurie appartenait au type des albuminuries massives et passagères que le Prof. Guillain et Cl. Vincent ont signalé à la suite des hémorragies méningées. Le diagnostic de l'hémorragie méningée fut démontré par la ponction lombaire, celui de fracture du crâne par une hémorragie du conduit auditif externe.

Après une série de ponctions lombaires décompressives, le malade guérit. Il est curieux de signaler que c'était sa deuxième fracture du crâne avec inondation méningée.

Pachyméningite cervicale d'origine syphilitique (93).

Nombreuses sont les observations connues de pachyméningite cervicale. Celle que nous avons recueillie dans le service du Pr Chauffard présente de spécial les caractères suivants : elle s'est accompagnée d'escharres, de dissociations syringomyéliques de la sensibilité, d'incontinence sphinctérienne et même de paralysies des nerfs bulbaires et cependant, après un Wassermann positif, elle a complètement guéri par un traitement mercuriel.

État méningé et ictère infectieux (100).

Le Pr Guillain a décrit, avec Ch. Richet fils, un syndrôme spécial caractérisé par l'apparition, à la fin d'un état méningé avec fièvre, d'un ictère infectieux bénin. Le fait que nous avons rapporté offre l'intérêt d'avoir présenté une évolution d'*ictère pseudo-grave*.

Ectodermose érosive pluri-orificielle (186, 286, 298).

Il ne s'agit pas d'une affection nouvelle; plusieurs observations en ont été rapportées sous des noms divers : fièvre aphteuse avec éruptions cutanées, érythème polymorphe ou hydroa de Bazin, et cependant la symptomatologie de cette affection ne rentre aucunement dans ces cadres nosologiques.

On peut en distinguer deux formes cliniques : une forme typique avec éruption cutanée, une forme atypique sans éruption cutanée.

Le premier type clinique est représenté par un syndrôme que nous avons décrit avec Robert Rendu en 1917. Il s'agit d'une maladie infectieuse aiguë, débutant par une inflammation érosive des muqueuses conjonctivale, nasale, linguale, buccopharyngée, anale et balano-préputiale, accompagnée rapidement d'une éruption des quatre membres, prédominant à la région antibrachiale et consistant en éléments vésiculeux entourés d'une couronne congestive et purpurique. Ces éléments cutanés se recouvrent de croûtes qui tombent sans laisser de cicatrices. Les lésions muqueuses évoluent vers la guérison. L'évolution se fait en une seule poussée et s'accompagne, au début, d'une température irrégulière. Récemment, de Lavergne en rapporte 4 observations recueillies dans le service des maladies contagieuses au Val-de-Grâce. L'éruption peut passer au second plan et se borner à quelques petites vésicules en voie de dessiccation.

Dans le deuxième type, les éléments cutanés font défaut. Nous en avons observé deux cas en 1918.

D'autres faits ont été réunis par Robert Rendu, par Grysez et Pierret, et se trouvent résumés dans la thèse de Pierre Berho.

Trois observations de Berho sont particulièrement nettes et nous en avons rapporté un exemple avec Maurice Wolff et A. Thévenard.

Début par des accidents fébriles; conjonctivite diffuse pouvant être exulcérée; cougestion de la muqueuse pituitaire; stomatite érosive et hémorragique généralisée, avec possibilité d'érosion jusque sur l'épiglotte; balanite érosive prédominant autour du méat; le tout sans adénopathies et sans rechutes.

Cette affection curieuse dans son premier type pourrait être rapprochée d'un érythème polymorphe, de la dermatite de Dühring ou de l'hydroa de Bazin. Mais les caractères cliniques en sont entièrement distincts.

Nous avons cherché à dépister l'élément pathogène de cette affection : les hémocultures restent négatives, les frottis des érosions décèlent une flore variable dont les éléments les plus fréquents sont les fuso-spirilles, agents microbiens si fréquents au niveau des muqueuses exulcérées et nullement caractéristique de cette infection. L'inoculation à la cornée du lapin reste négative.

Jusqu'à ce que l'on arrive à découvrir l'élément pathogène de cette affection encore mal classée, on doit donc se borner à la dénommer par ses caractères cliniques, et nous proposons, à cause de ses analogies avec l'herpès et certaines affections cutanéo-muqueuses du même ordre, de la nommer ectodermose érosive pluriorificielle, accompagnée ou non d'une éruption vésiculeuse des membres.

THÉRAPEUTIQUE

Traitement des suppurations aiguës par l'antiferment protéolytique (60).

La réaction aiguë locale, qui caractérise l'abcès chaud, apparaît comme la résultante de facteurs multiples. Parmi ces facteurs, à côté des agents pathogènes et de leurs toxines, il faut réserver une part importante au ferment protéolytique apporté au niveau de l'abcès *par les polynucléaires*.

Avec certains auteurs allemands nous nous sommes demandé s'il ne serait pas possible de traiter les suppurations aiguës en neutralisant simplement le ferment protéolytique. Pour neutraliser ce ferment digestif des polynucléaires, on avait un antiferment tout désigné sous la forme du sérum sanguin. On pouvait utiliser cet antiferment sérique pour combattre dans les suppurations aiguës une protéolyse dont l'intensité, dépassant la mesure, aggrave l'évolution locale et les phénomènes

inflammatoires. Mais il existe un antiferment plus actif sous la forme du liquide d'ascite de cirrhose alcoolique. Ce liquide filtré sur bougie était versé sur des compresses baignant dans les foyers suppurés.

Ces épreuves de traitement nous ont montré que, dans les suppurations très localisées, l'antiferment possède une action très nettement sédative, la suppuration se tarit et la plaie bourgeonne. Dans les suppurations diffuses, le traitement a sinon échoué, du moins n'a été suivi d'aucune amélioration notable.

Les applications d'antiferment ne sont en aucune manière, capables de remplacer le bistouri du chirurgien dans le traitement des suppurations aiguës. On peut à la rigueur, quand il s'agit de collections très limitées, se contenter d'une simple ponction évacuatrice suivie d'injection de sérum ou de liquide ascitique; mais, dans ces cas, il est préférable, si des considérations d'ordre esthétique ne s'y opposent, de pratiquer d'emblée une courte incision de 1 centimètre et d'introduire par cette ouverture, après évacuation du pus, une mince mèche de gaz imbibée d'antiferment. Pour peu que le foyer suppuré soit étendu ou ait tendance à diffuser, de larges incisions et un bon drainage sont absolument indispensables avant toute application d'antiferment.

Les applications d'antiferment ne sont qu'un adjuvant du traitement chirurgical et leur efficacité est loin d'être constante. Mais vu l'extrême simplicité et la parfaite innocuité de son emploi, en raison aussi de ses propriétés sédatives qui paraissent indiscutables, l'antiferment mérite d'être utilisé dans le traitement des suppurations aiguës, ou, plus exactement, de certaines suppurations aiguës.

Les abcès profonds, d'origine viscérale ou osseuse, les suppurations diffuses, les infections aboutissant à la nécrose des tissus atteints échapperont le plus souvent à l'action de cette méthode thérapeutique, dont les abcès aigus nettement collectés pourront, au contraire, retirer un bénéfice des plus réels.

Les petites saignées répétées (88).

A l'heure actuelle, on n'utilise dans la thérapeutique que les grandes saignées. J'ai à l'aide des petites saignées de 100 à 150 grammes, pratiquées tous les huit jours avec une aiguille à ponction veineuse obtenu d'excellents résultats dans le traitement des anévrysmes de l'aorte et des hypertensions artérielles permanentes. Les petites saignées constituent un précieux moyen d'augmenter la coagulation sanguine et aussi de diminuer la tension artérielle. Cette thérapeutique, bien entendu, n'a de valeur qu'à titre d'adjuvant et pour compléter un traitement général.

Le traitement du stade amphibole de la fièvre typhoïde par la méthode de Chauffard (89).

Le Pr Chauffard a conseillé d'administrer aux typhiques de l'urotropine. Ce médicament est éliminé à la fois par l'urine et la bile, dont il fait l'antisepsie en mettant en liberté du formol. Or, on sait que dans la fièvre typhoïde l'élimination microbienne par la bile se produit durant toute la période d'état et ainsi accentue l'intensité des lésions intestinales. Désinfecter la bile est donc une étape nécessaire du traitement. J'ai observé deux faits très démonstratifs à ce sujet. A la fin de la période d'état les oscillations thermiques du stade amphibole persistaient sans aucune tendance à la régression spontanée. C'est alors que l'administration de 1 gr. 50 d'urotropine suffit à abaisser en trois jours la température à la normale. Depuis cette époque j'ai prescrit souvent à la fin de la période d'état, de l'urotropine et souvent j'ai observé une défervescence thermique.

Le traitement de la tuberculose pulmonaire par les tuberculines (95).

Le traitement de la tuberculose par les tuberculines ne doit aucunement chercher à réveiller la production d'anticorps, son but nous paraît être au contraire, ainsi qu'au Pr Albert Robin, de réveiller les lésions de foyer d'une façon suffisante pour en favoriser la sclérose après une congestion légère et limitée et sans cependant leur donner un coup de fouet. Il faut donc agir prudemment et pendant une longue période. On emploiera des doses infinitésimales en injections sous-cutanées, en interrompant à la moindre réaction locale ou générale trop vive.

Traitement des crises gastriques nerveuses (108).

Après avoir étudié tous les modes de traitement employés, je signale deux cas où j'ai obtenu un espacement considérable des crises à l'aide des ponctions lombaires évacuatrices de 10 à 15 centimètres cubes faites tous les mois.

La cellulose dans le régime des petits hépatiques (114).

Les aliments riches en cellulose constituent à la fois des cholagogues et des activateurs des contractions intestinales. Leur inconvénient est d'être de digestion difficile. Une table de Hertz nous montre cependant que parmi les légumes riches en cellulose, il en est qui peuvent être pris sans inconvénient par les petits hépatiques et sous ce terme nous comprenons les ictères bénins et les cirrhoses durant leur période de petite insuffisance hépatique. Nous préférons certainement le régime lacto-végétarien, au régime lacté pur chez ces malades. De la sorte la

cellulose nous apparaît comme un activateur à la fois de la fonction biliaire et des contractions intestinales, elle joue donc en clinique un important rôle antitoxique.

Action des antiseptiques (153, 156, 157, 162, 187, 195, 216).

Durant la guerre, nous avons fait une longue étude des antiseptiques. Nous avons montré que tous les antiseptiques perdaient de plus en plus leur efficacité à mesure que la densité protéique des solutions s'élève. On peut diviser les antiseptiques, suivant leur action sur les albumines, en coagulants et en dissolvants. Les antiseptiques coagulants rétractent les albumines ; ils comprennent le sublimé, l'iode, le formol, l'éther, l'alcool et l'acide phénique. Ces antiseptiques ne pénètrent pas et ne peuvent réaliser une antisepsie profonde. Les antiseptiques dissolvants, dont les hypochlorites alcalins sont les types les plus employés, liquéfient le pus et les albumines mortifiées des plaies. Ce sont des agents de lessive chimique. Leur action antiseptique directe en présence d'albumine est minime. Malgré l'autorité de Carrel, nos expériences qui démontraient l'importance de la lessive chimique ont été partout confirmées et notre opinion sur la « nouvelle faillite des antiseptiques » a été partagée par les chirurgiens de toutes les armées.

Vaccinothérapie et sérothérapie des plaies (179).

Nous avons été un des premiers promoteurs au front (dès 1915) de la vaccinothérapie et de la sérothérapie contre l'infection des plaies. Contre la gangrène gazeuse nous avons institué, en accompagnement du traitement chirurgical, une auto-vaccinothérapie et une sérothérapie adaptée à l'infection en cause. Nous avons de même pratiqué la vaccination streptococcique des plaies avec un certain succès.

Digitaline intra-veineuse (221).

J'ai été le premier à employer les injections intra veineuses de digitaline.

La digitaline en solution du Codex peut être ajoutée à de l'eau distillée stérilisée sans donner de précipité. On peut en faire des injections intraveineuses. Ces injections n'ont aucun inconvénient et se font avec la plus grande facilité. Elles ont comme indications : l'intolérance digestive, l'extrême urgence, les asystolies aiguës ou chroniques avec barrage hépatique, et enfin les insuffisances ventriculaires gauches où le médicament par voie veineuse donne de meilleurs résultats que s'il avait été administré par voie digestive. L'albuminurie intense et les signes d'insuffisance rénale constituent des contre-indications de ce traitement. Souvent on pourra y avoir recours pour déclancher l'action de la digitaline que l'on con-

tinue ensuite par voie digestive. Le professeur Gilbert et Khoury ont aussi apprécié les heureux effets de cette nouvelle voie d'introduction du médicament.

Les injections de glycogène comme agent de diurèse dans les hydropisies hépatiques ou rénales (361).

Nous avons obtenu avec les injections sous-cutanées de glycogène (0,05 par cent. cube) des diurèses notables au cours de certaines hydropisies rénales ou hépatiques. Mais les échecs sont possibles et les effets incertains.

De l'emploi des rayons ultra-violets dans le traitement des ascites cirrhotiques (362).

Dans plusieurs ascites cirrhotiques nous avons avec un certain succès employé l'actinothérapie.

Ce traitement doit être réservé aux ascites récidivantes qui se sont montrées rebelles aux traitements diurétiques et mercurielles. Mais une condition nous semble nécessaire, l'absence de grande insuffisance hépatique.

La meilleure des indications est l'ascite rebelle. Il est certaines cirrhoses en cours desquelles l'atteinte parenchymateuses diminue d'importance, le teint devient clair, l'appétit est normal, la langue humide, on ne voit comme œdème que celui qu'explique la tension passagère de l'ascite. Dans ces cas les méthodes d'exploration fonctionnelle témoignent d'une suffisance relative du parenchyme. Il y a discordance en quelque sorte, entre la répétition de l'ascite et les signes réels d'insuffisance fonctionnelle.

Ces ascites récidivantes peuvent être considérablement améliorées par l'application sur l'abdomen de rayons ultra-violets. La source irradiante employée est la lampe à arc au mercure. Les séances au début (rayonnement moyen, puis intense) sont espacées de trois jours, puis de deux jours. Leur durée de trois minutes au début, est augmentée lentement jusqu'à quinze à vingt minutes suivant la tolérance de la peau et de l'état abdominal. La peau distendue des ascites a une sensibilité actinique qu'il faut connaître et qui peut nécessiter des espacements et des raccourcissements de séances.

Au début, on ne constate aucune amélioration. Ce n'est qu'après la 5e ou 6e séance, que l'on observe un « tassement » de l'ascite, sa tension maxima n'est obtenue que lentement. La diurèse augmente et surtout on observe une amélioration considérable de l'appétit. Le poids, en dehors du facteur ascite, qu'il est facile d'éliminer en pesant les malades après leur ponction et en étudiant la courbe générale, s'élève progressivement.

Et l'on arrive, en 10 à 20 séances, à un assèchement relatif, dans le sens que l'ascite persiste en moyenne abondance sans nécessiter de nouvelle ponction.

La graisse dans l'alimentation des hépatiques (340).

Travail de diététique sur la nécessité de donner aux hépatiques les graisses suffisantes pour leur alimentation, sur le choix de ces graisses, sur les raisons interdisant l'emploi de certaines graisses, raisons qui ne sont pas chimiques mais dépendent d'une sensibilité élective et spéciale de la muqueuse, réaction de contact.

Le fer réduit dans la thérapeutique des anémies (360).

Reprise de l'étude des fers insolubles dans le traitement des anémies, que nous expliquons par la phagocytose digestive et l'activation plus forte des charges oxydasiques leucocytaires.

Le traitement thyroïdien des néphrites (314).

Exposé en 1924, de l'état des études sur le traitement thyroïdien des néphrites avec les résultats satisfaisants obtenus dans le traitement de certaines néphrites à gros œdèmes.

TABLE DES MATIÈRES

EXPOSÉ ANALYTIQUE